

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN QUANG THẮNG

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ NHỒI MÁU NÃO
GIAI ĐOẠN CẤP DO TẮC ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA
BẰNG THUỐC rTPA ĐƯỜNG TĨNH MẠCH PHỐI HỢP
VỚI SIÊU ÂM DOPPLER XUYÊN SỌ**

Chuyên ngành: Hồi sức cấp cứu và chống độc

Mã số: 62720122

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh

2. GS.TS. Lê Văn Thịnh

Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Văn Chi

Phản biện 2: PGS.TS. Đặng Quốc Tuấn

Phản biện 3: PGS.TS. Trần Duy Anh

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường
Họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi: giờ phút, ngày tháng năm 2018.

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Trần Quang Thắng, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh, Lê Văn Thính (2016).** Đánh giá mối liên hệ giữa chỉ số mạch qua siêu âm Doppler xuyên sọ với hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc động mạch não giữa cấp tính được điều trị bằng thuốc rtPA tĩnh mạch, *Y học Việt Nam*, 439:31-36.
2. **Trần Quang Thắng, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh, Lê Văn Thính (2016).** Hiệu quả điều trị đột quỵ thiếu máu não trong vòng 4,5 giờ đầu do tắc động mạch não giữa cấp tính bằng thuốc rtPA đường tĩnh mạch phối hợp với Doppler xuyên sọ. *Y học Việt Nam*, 439:130-135.
3. **Trần Quang Thắng, Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Văn Chi, Mai Duy Tôn, Lê Văn Thính (2017).** Mối liên hệ giữa thời gian tái thông động mạch với hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc động mạch não giữa cấp tính được điều trị bằng thuốc rtPA tĩnh mạch phối hợp với Doppler xuyên sọ. *Tạp chí Y Dược học*, 7(02):38-43.
4. **Trần Quang Thắng, Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Văn Chi, Lê Văn Thính, Đào Việt Phương, Mai Duy Tôn, (2017).** Tác động của siêu âm Doppler xuyên sọ lên quá trình tiêu sợi huyết ở bệnh nhân đột quỵ do tắc động mạch não giữa cấp tính. *Tạp chí Y Dược học*, 7(02):110-115.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ não là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai và là nguyên nhân thường gặp nhất gây tàn phế tại các nước phát triển. Đột quỵ não được chia thành hai thể là đột quỵ thiếu máu não và đột quỵ chảy máu não, trong đó đột quỵ thiếu máu não chiếm khoảng 80-85%. Động mạch não giữa là nhánh tận lớn của động mạch cảnh trong, diện cấp máu cho não của động mạch này rất lớn. Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như trong nước, nhồi máu não do tắc động mạch não giữa chiếm tỷ lệ cao nhất trong các thể lâm sàng của đột quỵ não và chiếm tới hai phần ba của nhồi máu não tuần hoàn não trước.

Chất hoạt hóa Plasminogen mô tái tổ hợp đã được FDA chấp thuận sử dụng trong điều trị nhồi máu não cấp và được Hội Tim Mạch và Hội Đột Quỵ Hoa Kỳ đưa vào khuyến cáo. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng sử dụng rtPA đơn độc theo đường tĩnh mạch vẫn chưa thấy được tỷ lệ thành công như mong muốn. Năm 1982, Aaslid và cộng sự đã sử dụng máy siêu âm Doppler với đầu dò có tần số thấp (1 - 2MHz) cho phép sóng siêu âm xuyên qua được cấu trúc của xương sọ và đo được tốc độ dòng máu ở các động mạch nền não của đa giác Willis. Kể từ đó đến nay việc ứng dụng Doppler xuyên sọ (Transcranial Doppler - TCD) để đánh giá chẩn đoán, điều trị và theo dõi các bệnh nhân tai biến mạch máu não càng ngày càng nhiều trên thế giới. Với vai trò nhận biết tín hiệu dòng máu quanh vị trí huyết khối, cung cấp sóng cơ học tác động lên bề mặt huyết khối, gia tăng tiếp xúc của chất hoạt hóa Plasminogen mô tái tổ hợp (recombinant tissue plasminogen activator - rtPA, Alteplase) với bề mặt huyết khối, Doppler xuyên sọ làm tăng hiệu quả tiêu sợi huyết của rtPA trong điều trị bệnh nhân nhồi máu não đã được khẳng định trong một loạt các nghiên cứu trên thế giới. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “**Đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp do tắc động mạch não giữa bằng thuốc rtPA đường tĩnh mạch phối hợp với siêu âm Doppler xuyên sọ**”. Với hai mục tiêu sau:

- **Đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp trong 4,5 giờ đầu do tắc động mạch não giữa bằng thuốc Alteplase đường tĩnh mạch liều 0,6mg/kg phối hợp với siêu âm Doppler xuyên sọ tần số 2MHz.**
- **Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân**

2. NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN:

- Luận án đã đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp trong 4,5 giờ đầu do tắc đoạn gần động mạch não giữa bằng thuốc Alteplase đường tĩnh mạch liều 0,6mg/kg phối hợp với siêu âm Doppler xuyên sọ tần số 2MHz.
- Luận án cũng đã phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân

3. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN:

Luận án có 116 trang, gồm Đặt vấn đề (2 trang), 4 chương: Chương 1: Tổng quan (44 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (15 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (26 trang), Chương 4: Bàn luận (26 trang), Kết luận (2 trang), Kiến nghị (1 trang). Ngoài ra còn: phần tài liệu tham khảo, 5 phụ lục, bảng, biểu đồ, hình ảnh minh họa.

Chương 1 TỔNG QUAN

1.1. Giải phẫu động mạch não giữa.

Động mạch não giữa là nhánh tận lớn của động mạch cảnh trong, là nhánh xuất phát phía ngoài chỗ chia đôi động mạch cảnh trong. Đoạn đầu tiên của nó (đoạn M1- đoạn xương bướm) chạy theo mẫu giương trước khoảng 1- 2 cm. Sau đó động mạch não giữa đổi hướng ra ngoài để vào đáy khe Sylvius, ở đó nó nằm trên bề mặt thùy đảo và chia ra các nhánh (đoạn M2 - đoạn thùy đảo). Tiếp theo, nó ngoặt gấp về phía sau để đi dọc theo bề mặt của nắp thùy đảo (đoạn M3 - đoạn nắp) và rồi cuối cùng đi ra khỏi khe Sylvius lên bề mặt lồi phía ngoài của não (đoạn M4, M5 - các đoạn tận). Đoạn gần động mạch não giữa bao gồm đoạn M1 và M2.

1.2. Đặc điểm lâm sàng nhồi máu não do tắc đoạn gần động mạch não giữa

Các triệu chứng lâm sàng tùy thuộc vào vị trí động mạch não giữa bị tổn thương là đoạn M1 hay M2 mà có triệu chứng lâm sàng tương ứng.

Tổn thương nhánh M2 trên:

Các triệu chứng bao gồm: Liệt nửa người đối bên ưu thế tay - mặt, rối loạn cảm giác đối bên ưu thế tay - mặt, bán manh bên đồng danh, thất ngôn Broca.

Tổn thương nhánh M2 dưới:

Bán cầu ưu thế (bán cầu trái với người thuận tay phải) có thể thấy: Bán manh góc, thất ngôn Wernicke, thất dụng ý vận. Hội chứng Gerstman bao gồm: mất nhận biết ngón tay, mất khả năng tính toán, mất phân biệt phải trái, mất khả năng viết.

Bán cầu không ưu thế: Hội chứng Anton – Babinski bao gồm: phù định, không chấp nhận nửa người bên liệt, mất nhận biết sơ đồ cơ thể, mất nhận biết không gian bên đối diện, thất dụng ý vận, đôi khi lú lẫn.

Tổn thương đoạn M1:

Liệt hoàn toàn, đồng đều nửa người bên đối diện. Thường không có rối loạn cảm giác, không có rối loạn thị trường. Có thể gặp thất ngôn dưới vỏ.

Tắc nhánh M1 dễ gây phù não diện rộng, dẫn đến các biến chứng nguy hiểm đến tính mạng như: di lệch đường giữa, thoát vị não, tăng áp lực nội sọ và não úng thủy.

1.3. Đặc điểm hình ảnh học của tắc đoạn gần động mạch não giữa

1.3.1. Chụp cắt lớp vi tính sọ não

Chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang

Trên phim CLVT sọ não không cản quang có thể phát hiện các dấu hiệu sớm của nhồi máu não do tắc đoạn gần động mạch não giữa: Dấu hiệu tăng tỷ trọng tự nhiên của động mạch như dấu hiệu tăng tỷ trọng và điểm chậm. Dấu hiệu “tăng đậm” thường gặp trong tắc nghẽn đoạn M1 còn dấu hiệu “điểm chậm” gặp do huyết khối gây tắc đoạn M2. Các biểu hiện sớm của giảm tỷ trọng nhu mô não: giảm tỷ trọng nhận bèo, dấu hiệu xóa dải băng thùy đảo, mất phân biệt chất xám và chất trắng.

Chụp cắt lớp vi tính có cản quang

Nhằm khảo sát toàn bộ hệ thống mạch máu và đánh giá tình trạng tưới máu não.

1.3.2. Chụp cộng hưởng từ sọ não

Chụp cộng hưởng từ khuếch tán

Chụp CHT khuếch tán có khả năng phát hiện các tổn thương cấp chi trong vòng ít phút sau khi xảy ra tình trạng thiếu máu não cục bộ, trong khi đó nếu sử dụng xung CHT truyền thống thì cần ít nhất vài giờ để có thể ghi nhận được tổn thương.

Chụp cộng hưởng từ mạch máu não

Chụp CHT mạch với thời gian bay là kỹ thuật không xâm lấn, được thực hiện nhanh chóng không cần thuốc đối quang từ. Kỹ thuật này là phương pháp đáng tin cậy để phát hiện vị trí tắc mạch. Ngoài ra, chụp CHT mạch có sử dụng thuốc đối quang từ cho hình ảnh chính xác và có độ tin cậy cao hơn.

Chụp cộng hưởng từ tưới máu não

Chụp CHT tưới máu là kỹ thuật hiệu quả nhất trong việc xác định vùng tranh tối.

tranh sáng của nhồi máu não. Dựa vào hiện tượng không tương xứng tưới máu – khuếch tán để xác định vùng tranh tối tranh sáng, là vùng có khả năng hồi phục.

1.4. Thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch trong điều trị nhồi máu não cấp do tắc đoạn gần động mạch não giữa

Cơ sở sử dụng Alteplase đường tĩnh mạch liều thấp 0,6 mg/kg ở bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc động mạch não giữa.

Tại Nhật Bản với thử nghiệm ban đầu J-ACT bao gồm 103 bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu điều trị bằng Alteplase đường tĩnh mạch với liều 0,6 mg/kg kết quả cho thấy: có 36,9% bệnh nhân có mức độ phục hồi vận động tốt (điểm mRS 0-1), trong khi đó tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng là 5,8%. Từ nghiên cứu này Bộ Y tế Nhật Bản đã chấp thuận sử dụng Alteplase với liều 0,6 mg/kg để điều trị bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu.

Thử nghiệm SAMURAI về sử dụng thường quy thuốc tiêu sợi huyết Alteplase liều thấp 0,6 mg/kg trên 600 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng ba giờ đầu tại 10 trung tâm đột quy tại Nhật Bản từ 10/2005 đến 7/2008. Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có kết quả hồi phục lâm sàng tốt là 33,2%, tỷ lệ chảy máu trong sọ có triệu chứng là 3,8%.

Thử nghiệm J-ACT II, với 58 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu do tắc động mạch não giữa được điều trị bằng Alteplase đường tĩnh mạch, cho kết quả: tỷ lệ tái thông mạch là 69% và kết quả hồi phục lâm sàng tốt sau ba tháng là 46,6%; và không có bệnh nhân nào biến chứng chảy máu trong sọ có triệu chứng.

Cơ sở mở rộng thời gian điều trị lên tới 4,5 giờ sau triệu chứng khởi phát.

Kết quả nghiên cứu của ECASS III đã cho thấy sử dụng Alteplase ở những bệnh nhân khởi phát đột quy não từ 3-4,5 giờ là hiệu quả. Nghiên cứu cho thấy kết quả hồi phục lâm sàng tốt là 52,4%, trong đó chảy máu trong sọ có triệu chứng là 2,4%.

Nghiên cứu phân tích gộp tất cả các bệnh nhân được điều trị từ 3-4,5 giờ ở 4 nghiên cứu ECASS I, ECASS II, ECASS III, và ATLANTIS, đã cho thấy điều trị thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch trong thời gian cửa sổ điều trị 3-4,5 giờ là hiệu quả, làm tăng tỷ lệ hồi phục lâm sàng tốt.

Theo khuyến cáo 2017 của Hội Tim Mạch và Hội Đột Quy Hoa Kỳ, điều trị thuốc tiêu sợi huyết rTPA đường tĩnh mạch ở bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 3 đến 4,5 giờ đầu được xếp vào phân loại I và mức bằng chứng B.

1.5. Siêu âm Doppler xuyên sọ trong chẩn đoán và điều trị tắc đoạn gần động mạch não giữa.

Vai trò của siêu âm Doppler trong chẩn đoán tắc động mạch não giữa.

Năm 2001, tác giả Gemchuk. AM cùng cộng sự, đánh giá tắc nghẽn động mạch não giữa trên TCD theo tiêu chuẩn ly giải cục máu đông trong nhồi máu não, viết tắt là TIBI (Thrombolysis in brain infarction).

Bảng 1.1: Tiêu chuẩn TIBI

Độ 0: Không thấy tín hiệu sóng	<ul style="list-style-type: none"> Không thấy tín hiệu dòng chảy đều đặn mặc dù thấy các nhiễu ồn ở nền phổ tín hiệu
Độ 1: Tín hiệu sóng rất thấp	<ul style="list-style-type: none"> Đỉnh nhọn tâm thu có tốc độ và khoảng rộng thay đổi. Không thấy tín hiệu dòng chảy tâm trương trong toàn bộ chu chuyển tim. Tín hiệu dội lại thấp tương ứng dòng chảy rất nhỏ.
Độ 2: Tín hiệu sóng dạng góc tù	<ul style="list-style-type: none"> Tăng tốc dòng chảy tâm thu dạng bẹt với khoảng rộng thay đổi so với chứng. Thấy tín hiệu dòng chảy dương cuối tâm thu Chỉ số nhịp đập <1,2
Độ 3: Suy giảm tín hiệu	<ul style="list-style-type: none"> Tăng tốc dòng chảy tâm thu bình thường Thấy tín hiệu dòng chảy dương cuối tâm thu Giảm tốc độ dòng chảy trung bình $\geq 30\%$ so với chứng
Độ 4: Tín hiệu sóng gần bình thường	<ul style="list-style-type: none"> Tốc độ dòng chảy trung bình ≥ 80 cm/s và khác biệt $\geq 30\%$ so với bên chứng hoặc Nếu cả bên bị tổn thương và bên so sánh có tốc độ trung bình < 80cm/s do tốc độ cuối tâm trương thấp, tốc độ trung bình $\geq 30\%$ so với bên chứng và có dấu hiệu dòng rói
Độ 5: Tín hiệu sóng bình thường	<ul style="list-style-type: none"> Sự khác biệt tốc độ trung bình so với chứng <30% Hình dạng phổ sóng tương tự với chứng

Ý nghĩa quan trọng của TIBI là giúp đánh giá chẩn đoán và đánh giá tái thông động mạch ở bệnh nhân nhồi máu não được điều trị bằng rtPA.

Đánh giá chẩn đoán

- TIBI 0-1: Tắc nghẽn hoàn toàn.
- TIBI 2-3: Tắc nghẽn một phần.
- TIBI 4-5: Lưu thông tốt.

Đánh giá tái thông mạch máu

- TIBI 4-5: Tái thông hoàn toàn.
- TIBI tăng 1 điểm trở lên nhưng nhỏ hơn 4: Tái thông một phần.

- TIBI không thay đổi hoặc giảm đi ít nhất 1 độ hoặc bằng 0-1: Không tái thông.

Theo nghiên cứu của tác giả Alexandrov và cộng sự, đánh giá tái thông mạch máu trên TCD theo tiêu chuẩn TIBI có độ chính xác được kiểm chứng bằng chụp động mạch có độ nhạy 91%, đặc hiệu 93%, giá trị dự đoán dương tính 91% và giá trị dự đoán âm tính 93%.

Vai trò Doppler xuyên sọ trong điều trị phối hợp với rtPA: Một số nghiên cứu trên thế giới.

Nghiên cứu CLOBUST là nghiên cứu quốc tế đa trung tâm ngẫu nhiên gồm 126 bệnh nhân nhồi máu não do tắc động mạch não giữa cấp trong vòng 3 giờ đầu, tất cả 126 bệnh nhân đều được dùng rtPA và chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1. Nhóm can thiệp (dùng rtPA với liều 0,9mg/kg đường tĩnh mạch và TCD liên tục với tần số 2 MHz) có trung vị NIHSS là 16 điểm và nhóm chứng (nhóm chỉ dùng rtPA với liều 0,9mg/kg, đường tĩnh mạch) có trung vị NIHSS 17 điểm. Tuổi, vị trí tắc mạch trên TCD và thời gian bắt đầu dùng rtPA ở cả hai nhóm là như nhau. Kết quả: tỷ lệ chảy máu có triệu chứng ở cả hai nhóm đều là 4,8%. Tỷ lệ tái thông hoàn toàn hoặc hồi phục tốt về lâm sàng trong vòng 2 giờ đầu ở hai nhóm có sự khác biệt rõ rệt, cụ thể là nhóm can thiệp 31/63 bệnh nhân (49%), nhóm chứng 19/63 bệnh nhân (30%) (p=0,03). Tái thông hoàn toàn sớm trong vòng 2 giờ ở nhóm can thiệp là 38%, nhóm chứng 12,7%. Tại thời điểm 3 tháng, tỷ lệ hồi phục tốt (mRS 0-1): nhóm can thiệp là 42% và nhóm chứng 29%. Kết luận của nghiên cứu này là siêu âm Doppler xuyên sọ là kỹ thuật không xâm nhập, ít tốn kém về chi phí điều trị, theo dõi thời gian thực khi mạch máu tái thông hoặc cục máu không tái thông khi dùng rtPA đường tĩnh mạch. Tăng tưới máu não sớm, tái thông động mạch hoàn toàn và phục hồi lâm sàng tốt là những mục tiêu mà sóng siêu âm làm thúc đẩy tác dụng của rtPA những bệnh nhân nhồi máu não.

Năm 2010, phân tích gộp Meta được hội Tim mạch và Đột quy Hoa Kỳ tổng kết lại gồm có 6 thử nghiệm ngẫu nhiên với tổng số 224 bệnh nhân và 3 thử nghiệm không ngẫu nhiên với 192 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phương pháp điều trị phối hợp giữa sóng siêu âm xuyên sọ với rtPA đường tĩnh mạch trong điều trị bệnh nhân đột quy thiếu máu não do tắc động mạch não giữa. Kết luận của phân tích này khẳng định siêu âm Doppler xuyên sọ với tần số 1-2 MHz theo dõi liên tục 1-2 giờ ở bệnh nhân đột quy do tắc động mạch não giữa phối hợp với rtPA đường tĩnh mạch đảm bảo an toàn, không làm tăng nguy cơ chảy máu nội sọ (gộp OR 1,6; 95%; CI 0,4–3,60; P 0,67). Chảy

máu nội sọ có triệu chứng ở những nghiên cứu ngẫu nhiên ở nhóm rtPA+TCD là 3,8% (95% CI, 0% – 11,2%), ở nhóm rtPA đơn thuần là 2,9% (95% CI, 0% – 8,4%). Tỷ lệ tái thông hoàn toàn động mạch cũng như hồi phục về chức năng thần kinh cao hơn so với nhóm chứng, cụ thể ở nhóm rtPA + TCD là 37,2% (95% CI, 26,5%– 47,9%), nhóm rtPA đơn thuần 17,2% (95% CI, 9,5% – 24,9%).

Năm 2014, tổng kết các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên và các ca lâm sàng về vai trò của Doppler xuyên sọ trong phối hợp điều trị với rtPA đăng trên tạp chí của hội Chẩn đoán hình ảnh thần kinh Hoa kỳ một lần nữa khẳng định tính an toàn và hiệu quả của phương pháp điều trị kết hợp này. Tỷ lệ chảy máu nội sọ không khác biệt giữa hai nhóm (OR 1,14; 95%; CI 0,56–2,34; P 0,71). Tỷ lệ tái thông hoàn toàn động mạch ở nhóm can thiệp cao hơn hẳn nhóm chứng (OR 2,95, 95% CI: 1,81-4,81, P <0,00001) và kết cục tốt về lâm sàng ở nhóm can thiệp sau ba tháng cao gấp đôi nhóm chứng (3 tháng mRS 0-2; : 2,20; CI: 1,52-3,19; P <0,0001).

Tuy nhiên đầu năm 2017, nghiên cứu NOR-SASS được công bố. Kết quả của nghiên cứu này thu được không như mong đợi của các nhà nghiên cứu, kết quả nói rằng sự kết hợp giữa siêu âm Doppler xuyên sọ với rtPA đường tĩnh mạch là một kết hợp an toàn, nhưng không đạt được hiệu quả lâm sàng khác biệt. Sự thất bại này là do nghiên cứu có số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn vì lúc đầu dự kiến là 267 bệnh nhân, nhưng sau đó do không đủ kinh phí lên chỉ tiến hành được cho 183 bệnh nhân. Lý do thứ hai đó là toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu này không được chiếu trực tiếp sóng siêu âm vào vị trí tổn thương do không nhìn thấy vị trí tắc mạch.

Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 09 năm 2014 đến tháng 5 năm 2017 tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu gồm những bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc đoạn gần động mạch não giữa trong vòng 4,5 giờ đầu kể từ khi khởi phát, đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm các tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu khi đáp ứng đủ tất cả các tiêu chuẩn sau: Tuổi của bệnh nhân trên 18 tuổi; Các triệu chứng khởi

phát của đột quy do tắc đoạn gần động mạch não giữa rõ ràng dưới 270 phút trước khi dùng thuốc rtPA; Có bằng chứng tắc đoạn gần động mạch não giữa trên CLVT mạch não hoặc CHT mạch não; Chẩn đoán nhồi máu não cấp do tắc đoạn gần động mạch não giữa với các dấu hiệu thiếu sót về thần kinh rõ ràng và định lượng được dựa theo thang điểm NIHSS; Các thành viên của gia đình bệnh nhân và/hoặc bệnh nhân đồng ý dùng thuốc cũng như can thiệp Doppler xuyên sọ.

2.2.2. Các tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bị loại trừ khỏi nghiên cứu khi vi phạm một trong các tiêu chuẩn sau: Các bệnh nhân đột quy não không do tắc đoạn gần động mạch não giữa; Bệnh nhân có kèm theo hẹp trên 50% hoặc tắc động mạch cảnh trong; Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc bệnh nhân có đủ điều kiện lấy huyết khối theo đường động mạch; Bệnh nhân có khiếm khuyết về xương thái dương; Đối với các bệnh nhân có thời gian khởi phát đột quy não sau ba giờ chúng tôi loại trừ dựa theo nghiên cứu ECASS III (có thêm 4 tiêu chuẩn loại trừ); Bệnh nhân có chống chỉ định dùng thuốc rtPA.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên.

2.3.2. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Chúng tôi tính toán cỡ mẫu nghiên cứu dựa theo công thức như sau:

$$n = \frac{\left(z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{\Delta^2}$$

$$\bar{p} = (p_1 + p_2)/2$$

p_1, p_2 là 2 tỉ lệ.

n : cỡ mẫu của mỗi nhóm.

α : mức ý nghĩa thống kê; α thường được chọn là 0,05 tương ứng với độ tin cậy là 95%. ($Z_{\alpha/2}=1,96$)

β : xác suất của việc phạm phải sai lầm loại II (chấp nhận H_0 khi nó sai);

β thường được xác định là 0,1 hoặc 0,2. ($Z_{\beta}=1,28$ hoặc 0,84)

$$\Delta = p_1 - p_2$$

$Z_{\alpha/2}$ và Z_{β} là hai hằng số tra từ bảng theo mức α, β đã chọn

Theo kết quả nghiên cứu CLOTBUST, động mạch não giữa tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ tính từ khi bắt đầu dùng rtPA của nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 38% và 12,7%. Từ đó, chúng tôi tính

được cỡ mẫu là 90 bệnh nhân (mỗi nhóm 45 bệnh nhân) với $\alpha = 0,05$ ($Z_{\alpha/2}=1,96$) và lực mẫu là 80% ($\beta = 0,2$; $Z_{\beta}=0,84$).

2.3.3. Các bước tiến hành

2.3.3.1. Các bước điều trị thuốc rtPA cho bệnh nhân

Cân nặng bệnh nhân; Bệnh nhân được lắp máy theo dõi để theo dõi liên tục các thông số: huyết áp, nhịp tim; Đặt ống thông dạ dày; Đặt ống thông tiêu; Đặt đường truyền tĩnh mạch chắc chắn; cho bệnh nhân thở oxy qua kính mũi 3 lít/ phút; Sử dụng thuốc rtPA theo liều nghiên cứu:

Thuốc tiêu sợi huyết sử dụng trong nghiên cứu là Alteplase (biệt dược là Actilyse của công ty Boehringer Ingelheim, có đủ tiêu chuẩn và giấy phép sử dụng của Bộ Y tế), đóng ống 50 mg alteplase và ống 50 ml nước cất pha thuốc. Cách tính liều thuốc: cân nặng thực tế của bệnh nhân x 0,6 mg/kg, liều tối đa không quá 60 mg. Cách dùng: tiêm liều nạp 15% tổng liều trong 1 phút, 85% tổng liều còn lại truyền tĩnh mạch liên tục trong 60 phút.

2.3.3.2. Các bước theo dõi Doppler xuyên sọ cho bệnh nhân

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng máy Doppler xuyên sọ Digi-Lite™ của hãng Rimed, Israel, và khung cố định đầu dò LMY-3™ đi kèm theo máy. Các thông số cài đặt của máy Doppler xuyên sọ, thông số này cố định cho cả 2 nhóm và không thay đổi trong suốt quá trình can thiệp: Công suất phát 100mW/cm², Tần số ghi hình là 2 MHz, tần số khảo sát Doppler là 2 MHz.

Nhóm can thiệp

Bệnh nhân nằm giữa. Bật máy siêu âm Doppler và dò tìm mạch máu: Xác định vị trí động mạch não giữa qua cửa sổ xương thái dương. Cố định đầu dò vào khung.

Sau khi cố định được khung đầu dò, bắt đầu tiến hành tiêm liều nạp rtPA. Siêu âm Doppler xuyên sọ có đầu dò được gắn vào khung cố định và theo dõi liên tục trong vòng 2 giờ.

Nhóm chứng

Siêu âm Doppler xuyên sọ đánh giá tại các mốc thời gian: 0 phút (ngay trước thời điểm dùng rtPA), 60 phút và 120 phút sau liều nạp của rtPA.

Chúng tôi dựa theo kết quả phim chụp CLVT/CHT mạch não tính toán về độ sâu, hướng của vị trí tắc trên động mạch não giữa, từ đó xác định độ sâu và hướng của đầu dò trên siêu âm Doppler xuyên sọ qua cửa sổ thái dương.

2.3.4.3. Theo dõi

Các bệnh nhân được theo dõi sát theo quy trình nghiên cứu.

2.3.4.4. Các tiêu chí đánh giá kết quả điều trị.

Thời điểm đánh giá kết quả điều trị: Đánh giá gần: thời điểm đánh giá sau 24 giờ can thiệp. Đánh giá xa: thời điểm đánh giá sau 3 tháng can thiệp.

Kết quả điều trị tốt	
Đánh giá gần	Điểm NIHSS giảm từ 10 điểm trở lên hoặc tổng điểm ≤ 3 điểm Và bệnh nhân có tái thông mạch máu hoàn toàn TIBI 4-5.
Đánh giá xa	Điểm Rankin sửa đổi sau ba tháng từ 0-1.
Kết quả điều trị phục hồi một phần	
Đánh giá gần	Điểm NIHSS giảm trên 4 điểm nhưng dưới 10 điểm Và bệnh nhân có tái thông mạch máu một phần TIBI 2-3.
Đánh giá xa	Điểm Rankin sửa đổi sau ba tháng từ 2-3.
Kết quả điều trị thất bại	
Đánh giá gần	Điểm NIHSS không giảm trên 4 hoặc tăng điểm hơn Và bệnh nhân không có tái thông mạch TIBI 0-1.
Đánh giá xa	Điểm Rankin sửa đổi sau ba tháng từ 4-5 hoặc tử vong.

2.3.4.5. Các biến số chính của nghiên cứu

Các triệu chứng khởi phát; Các yếu tố tiền sử bệnh tật; Thời gian: khởi phát đến lúc đến viện và khởi phát đến lúc được truyền thuốc rtPA; Điểm NIHSS các thời điểm; Các chỉ số xét nghiệm; Kết quả chụp CLVT mạch não và CHT mạch não; Mức độ tái thông mạch máu não theo tiêu chuẩn TIBI; Mức độ hồi phục lâm sàng (điểm Rankins sửa đổi); Biến chứng chảy máu nội sọ; Các biến chứng khác.

2.3.4.6. Xử trí các biến chứng liên quan đến điều trị:

Xử trí tăng huyết áp trước, trong và sau điều trị thuốc tiêu huyết khối 24 giờ:

Nếu huyết áp trên 185/110 mmHg, truyền tĩnh mạch liên tục thuốc Nocardipin (biệt dược Loxen của hãng Novartis) với tốc độ 5 mg/ giờ, điều chỉnh tăng 0,25 mg/giờ mỗi khoảng 5-10 phút đến liều tối đa 15 mg.

Xử trí biến chứng chảy máu trong sọ:

Nếu bệnh nhân có chảy máu trong sọ trên chụp CLVT sọ não cần xem xét điều trị: Truyền 10 đơn vị Cryo để làm tăng nồng độ fibrinogen và yếu tố VIII. Truyền khối tiêu cầu tùy theo mức độ.

Xử trí các biến chứng khác:

Thở nhẹ: chảy máu tại vị trí đường truyền, chảy máu lợi: không cần điều trị. Chảy máu nguy hiểm hơn: đường tiêu hóa, đường tiết niệu phải dừng truyền thuốc rtPA. Phù mạch: phù nề gây tắc nghẽn đường thở và cần xử trí cấp cứu đường thở ngay lập tức bằng dùng truyền thuốc, cho thuốc kháng histamin (Dimedrol 10mg tiêm bắp của Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I), corticoid (Solumedrol 80 mg/ngày tiêm tĩnh mạch của hãng Pfizer), đặt nội khí quản nếu có rít thanh quản.

2.3.4.7. Kết thúc nghiên cứu:

Nếu bệnh nhân xuất hiện các biến chứng như trên trong khi truyền thuốc, chúng tôi sẽ dừng ngay việc sử dụng thuốc và sẽ điều trị các biến chứng theo phác đồ. Theo dõi bệnh nhân trong quá trình nghiên cứu cho đến khi bệnh nhân ra viện hoặc tử vong. Đối với các bệnh nhân đã ra viện, chúng tôi sẽ khám và đánh giá lại sau 30 ngày và 90 ngày kể từ thời điểm dùng thuốc.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng chương trình phần mềm SPSS 17.0.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả nghiên cứu thu được như sau:

3.1. Đặc điểm chung hai nhóm trước khi can thiệp điều trị.

Bảng 3.1: Đặc điểm chung hai nhóm trước khi can thiệp điều trị

Biến nghiên cứu	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	P
Tuổi (năm)	65,03 ± 12,20	63,58 ± 14,36	0,562
Thời gian khởi phát đến khi can thiệp (phút)	158,07 ± 58,95	165,11 ± 62,29	0,252
Đường máu mao mạch (mmol/l)	7,57 ± 1,61	7,67 ± 1,64	0,2817
Huyết áp tâm thu (mmHg)	132,03 ± 9,83	131,06 ± 10,702	0,551
Huyết áp tâm trương (mmHg)	74,85 ± 9,59	75,81 ± 8,697	0,844
Trung vị điểm NIHSS	16	15	0,346
Vị trí tắc động mạch não giữa (n)			
M1	8	10	χ^2
M2	37	35	
Độ sâu của tín hiệu dòng (mm)	36,45 ± 5,32	38 ± 6,26	0,167
Độ tắc mạch theo phân loại TIBI	1,56 ± 0,54	1,51 ± 0,63	0,531
Chỉ số mạch IP	1,55 ± 0,82	1,61 ± 0,86	0,236

So sánh đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu thấy không có đặc điểm nào khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Thay đổi thang điểm NIHSS ở các thời điểm điều trị

Bảng 3.2: Thay đổi thang điểm NIHSS ở các thời điểm điều trị

Trung vị điểm NIHSS	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	P
Thời điểm mốc 0	16	15	0,346
Thời điểm 2 giờ	12	8	0,015
Thời điểm 24 giờ	8	5	0,032

Điểm NIHSS sau thời điểm mốc 0 đều giảm ở cả hai nhóm, mức giảm này khác nhau giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,015$ ở mốc 2 giờ và $0,032$ ở mốc 24 giờ.

3.2.6. Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler xuyên sọ

Bảng 3.3: Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler

Tái thông	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp		P
	n=45	%	n=45	%	
Tái thông hoàn toàn	8	17,78	15	33,33	0,025
Tái thông một phần	25	55,55	26	57,78	0,266
Không tái thông	12	26,67	4	8,89	0,003

Tỷ lệ tái thông mạch máu hoàn toàn ở giờ thứ 2 của nhóm can thiệp và nhóm chứng: khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,025$). Tỷ lệ tái thông mạch máu một phần ở giờ thứ 2 của nhóm can thiệp và nhóm chứng: khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,266$). Tỷ lệ không tái thông mạch máu ở giờ thứ 2 của nhóm can thiệp và nhóm chứng: khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,003$).

3.2.7. Hiệu quả điều trị sau 24 giờ

Bảng 3.4: Hiệu quả điều trị sau 24 giờ

Hiệu quả sau 24 giờ	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp		P
	n=45	%	n=45	%	
Kết quả điều trị phục hồi tốt	8	17,78	15	33,33	0,025
Kết quả điều trị phục hồi một phần	16	35,55	22	48,89	0,032
Kết quả điều trị thất bại	21	46,67	8	17,78	0,008

Kết quả điều trị phục hồi tốt sau 24 giờ ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$. Kết quả điều trị phục hồi một phần sau 24 giờ ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$. Kết quả điều trị thất bại sau 24 giờ ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,008$.

3.2.8. Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau 3 tháng

Bảng 3.5: Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau 3 tháng

Thang điểm tàn tật Rankin sửa đổi (mRS)	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp		P
	n=45	%	n=45	%	
Kết cục lâm sàng tốt (mRS0-1)	13	28,89	22	48,89	0,012
Mức độ tàn tật trung bình (mRS2-3)	15	33,33	13	28,89	0,451
Mức độ tàn tật nặng (mRS4-5)	16	35,55	8	17,78	0,011
Tử vong	1	2,22	2	4,44	0,315

Kết cục lâm sàng tốt sau 3 tháng ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,012$. Số bệnh nhân đạt kết cục lâm sàng với mức tàn phế trung bình ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,451$. Số bệnh nhân đạt kết cục lâm sàng với mức tàn phế nặng ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,011$. Có 2,22% số bệnh nhân tử vong trong vòng 3 tháng ở nhóm chứng và 4,44% ở nhóm can thiệp, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,315$.

3.2.9. Các biến chứng liên quan đến điều trị

3.2.9.1. Biến chứng chảy máu trong sọ

Bảng 3.6: Biến chứng chảy máu trong sọ

Chảy máu	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	χ^2
	n=45	n=45	
Có chảy máu nội sọ	5	7	0,384
Không chảy máu nội sọ	40	38	

Biến chứng chảy máu nội sọ của hai nhóm không có sự khác biệt với $\chi^2 = 0,384$. Tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng chảy máu nội sọ không triệu chứng ở nhóm chứng là 6,67%, ở nhóm can thiệp có tỷ lệ cao hơn với mức là 11,11%. Biến chứng chảy máu nội sọ có triệu chứng ở hai nhóm là như nhau với mức là 4,44%.

3.2.9.2. Các biến chứng khác trên lâm sàng

Các biến chứng được ghi nhận trên lâm sàng thấy nhóm chứng có 4,44% bệnh nhân đái máu đại thể, nhóm can thiệp có 6,66% bệnh nhân. Biến chứng này do trong quy trình dùng thuốc rtPA các bệnh nhân được đặt xông tiêu khi bệnh nhân kính thích làm cho chảy máu. Tuy nhiên, các bệnh nhân sau đó được rửa bàng quang ngay, nên không gây ra nguy

hiểm gì cho bệnh nhân. Xuất huyết dưới da và vị trí tiêm truyền ở nhóm chứng là 4,44%, nhóm can thiệp là 2,22%. Biến chứng này là do các bệnh nhân sau khi dùng thuốc rtPA xong, bệnh nhân kích thích, vật vã, va đập gây xuất huyết. Các biến chứng này đều không gây nguy hiểm cho bệnh nhân.

3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân ở nhóm can thiệp.

3.3.1. Mô hình hồi quy dự đoán yếu tố liên quan đến kết cục tốt sau 3 tháng

Bảng 3.7: Mô hình hồi quy dự đoán yếu tố liên quan đến kết cục tốt sau 3 tháng

Yếu tố	Hệ số chặn β	Odds Ratio 95% confidence interval
Tuổi	≤ 65	2,521
	> 65	(0,856 ÷ 10,320)
Giới	Nữ	0,01862
	Nam	(0,0052 ÷ 1,065)
HA tâm trương (mmHg)	≤ 70	0,1053
	> 70	(0,024 ÷ 1,208)
Điểm NIHSS	≤ 12	10,620
	> 12	(1,081 ÷ 54,128)
Chỉ số mạch (PI)	$\leq 1,1$	3,981
	$> 1,1$	(1,013 ÷ 18,367)
Điểm TIBI	≥ 4	12,327
	< 3	(1,561 ÷ 62,194)
Glucose (mmol/l)	≤ 8	3,850
	> 8	(0,879 ÷ 15,154)
Vị trí	M2	3,880
	M1	(1,019 ÷ 18,282)

Các yếu tố trên khi xét trong mô hình liên quan đơn lẻ đều gây ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến thì thấy rằng chỉ có điểm NIHSS, chỉ số mạch PI, điểm TIBI và vị trí tắc mạch gây ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng của các bệnh nhân có ý nghĩa thống kê, còn các đặc điểm khác có gây ảnh hưởng nhưng không có ý nghĩa thống kê. Cụ thể là: Điểm NIHSS khi vào viện từ 12 trở xuống thì bệnh nhân có kết cục sau 3 tháng tốt lớn gấp 10 lần so với nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS lớn hơn 12. Chỉ số mạch PI từ 1,1 trở xuống thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn gấp 4 lần so với nhóm có chỉ số mạch lớn hơn 1,1. Bệnh nhân tái thông hoàn toàn sau 2 giờ với TIBI

4-5 thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn gấp 12 lần so với TIBI từ 3 trở xuống. Bệnh tắc đoạn gần động mạch não giữa ở vị trí đoạn M2 có tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn gấp 4 lần so với tắc ở đoạn M1.

3.3.2. Mô hình hồi quy đa biến dự đoán yếu tố liên quan đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Bảng 3.8: Mô hình hồi quy đa biến dự đoán yếu tố liên quan đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Yếu tố	Hệ số chặn β	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
Tuổi	≥ 65	4,234
	< 65	(0,821 ÷ 10,234)
Giới	Nữ	6,324
	Nam	(0,986 ÷ 36,613)
Thời gian khởi phát-đến viện (phút)	≥ 100	10,621
	< 100	(1,603 ÷ 42,120)
HA tâm trương (mmHg)	< 75	2,090
	≥ 75	(0,683 ÷ 7,109)
Glucose (mmol/l)	≥ 10	2,001
	> 10	(0,846 ÷ 8,892)
Điểm NIHSS	≥ 15	12,142
	< 15	(2,219 ÷ 131,610)
Vị trí tắc mạch	M1	4,305
	M2	(0,683 ÷ 38,290)
Tái thông mạch (TIBI)	Không	6,721
	Có	(1,129 ÷ 108,175)

Các yếu tố trên khi xét trong mô hình liên quan đơn lẻ đều gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến thì thấy rằng chỉ có thời gian khởi phát tới khi đến viện, điểm NIHSS và mức độ tái thông mạch gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng của các bệnh nhân có ý nghĩa thống kê, còn các đặc điểm khác có gây ảnh hưởng nhưng không có ý nghĩa thống kê. Cụ thể là: Nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện trên 100 phút có kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 10 lần so với nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện nhỏ hơn 100 phút. Điểm NIHSS của bệnh nhân khi vào viện từ 15 trở lên thì gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 12 lần so với bệnh nhân có điểm NIHSS nhỏ hơn 15. Bệnh nhân không tái thông mạch sau 2 giờ can thiệp có ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 6 lần so với bệnh nhân có tái thông mạch.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung hai nhóm trước can thiệp điều trị

Chúng tôi thấy đặc điểm chung của hai nhóm trước khi tiến hành can thiệp điều trị không có sự khác biệt về các đặc điểm như tuổi, thời gian khởi phát đến khi can thiệp, đường máu mao mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, trung vị điểm NIHSS, vị trí tắc mạch, độ sâu của tín hiệu dòng, độ tắc mạch theo phân loại TIBI, chỉ số mạch IP.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Thay đổi thang điểm NIHSS ở các thời điểm điều trị

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA đường tĩnh mạch ở giờ thứ 2, trung vị điểm NIHSS của bệnh nhân có sự thay đổi rõ rệt giảm từ mức 16 xuống 12 ở nhóm chứng, nhóm can thiệp giảm từ 15 xuống 8. Điểm NIHSS giảm ở hai nhóm có sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,015$. Theo tác giả Alexandrov và cộng sự, trung vị điểm NIHSS sau hai giờ ở nhóm can thiệp có thể giảm từ 21 xuống 6. Cũng theo tác giả này thì điểm NIHSS giảm trên 10 hoặc tổng điểm nhỏ hơn 3 cho kết quả hồi phục tốt. Đối với nhóm chứng, kết quả của chúng tôi cũng tương tự của Nakashima và cộng sự, có điểm NIHSS trung bình giảm từ 12 điểm xuống 9 điểm tại thời điểm 1 giờ sau khi truyền rtPA liều thấp 0,6 mg/kg. Tại thời điểm 24 giờ, điểm NIHSS tiếp tục giảm, phản ánh sự hồi phục về chức năng thần kinh tốt, tuy nhiên tốc độ giảm khác nhau giữa hai nhóm. Nhóm can thiệp có trung vị điểm NIHSS giảm xuống thấp hơn so với nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$.

4.2.2. Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler xuyên sọ

Tái thông mạch hoàn toàn ở giờ thứ 2, độ TIBI 4-5, kết quả nghiên cứu của chúng tôi: nhóm can thiệp là 33,33%, nhóm chứng là 17,78%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới.

Bảng 4.1: Tỷ lệ tái thông mạch hoàn toàn

Tác giả	Tái thông mạch hoàn toàn (%)		P
	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	
Barlinn K và CS	17.1	38.6	0,032
Alexandrov và CS	18	46	<0,001
Alexandrov và CS	12,7	38	
Chúng tôi	17,78	33,33	0,025

Tỷ lệ bệnh nhân tái thông mạch máu một phần ở giờ thứ 2 của nhóm can thiệp là 57,78%, nhóm chứng là 55,55%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,266$. Tỷ lệ bệnh nhân không tái thông mạch máu ở giờ thứ 2 của nhóm can thiệp là 8,89%, nhóm chứng là 26,67%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$. Tất cả 4 bệnh nhân không tái thông ở nhóm can thiệp đều bị tắc đoạn M1, 12 bệnh nhân không tái thông ở nhóm chứng có kèm cả bệnh nhân bị tắc đoạn M1 và M2. Các bệnh nhân không tái thông ở cả hai nhóm, chúng tôi theo dõi diễn biến lâm sàng trong 24, nếu bệnh nhân nào có diễn biến xấu thành nhồi máu não ác tính, có chỉ định phẫu thuật mở nửa sọ thì chúng tôi đều giải thích cho gia đình bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ của phẫu thuật. Tuy nhiên, tất cả các bệnh nhân này đều không được làm phẫu thuật mở nửa sọ, nguyên nhân là do gia đình bệnh nhân không đồng ý hoặc do bệnh nhân quá lớn tuổi, hoặc do các bệnh lý đi kèm làm cho không tiến hành phẫu thuật được.

Nghiên cứu của Alexandrov và cộng sự trên 60 bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn M1 và M2 được điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA đường tĩnh mạch phối hợp với siêu âm Doppler xuyên sọ. Kết quả ở giờ thứ 2 cho thấy có 30% trường hợp đạt tái thông hoàn toàn, 48% tái thông một phần và 22% trường hợp còn lại không có tái thông mạch. Theo Wunderlich và cộng sự, tỷ lệ tái thông hoàn toàn và một phần đối với các bệnh nhân bị tắc động mạch não giữa sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết trong vòng 24 giờ làm cải thiện kết quả điều trị tại thời điểm 30 ngày.

4.2.3. Hiệu quả điều trị sau 24 giờ

Đánh giá hiệu quả điều trị thời điểm sau 24 giờ, chúng tôi thấy rằng kết quả điều trị phục hồi tốt ở nhóm chứng là 17,78%, nhóm can thiệp là 33,33%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$. So sánh kết quả này với kết quả của tác giả Alexandrov và cộng sự, nhóm chứng là 8%, nhóm can thiệp là 25% ($p = 0,02$), chúng tôi thấy tỷ lệ của cả hai nhóm nghiên cứu của chúng tôi đều cao hơn, phải chăng sự khác biệt này chính là do sự khác biệt về tỷ lệ vị trí tắc trong hai nghiên cứu là khác nhau. Kết quả điều trị phục hồi một phần sau 24 giờ ở nhóm chứng là 35,55% và nhóm can thiệp là 48,89%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$. Kết quả điều trị thất bại sau 24 giờ ở nhóm chứng 46,67% và nhóm can thiệp 17,78%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,008$. Sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả điều trị sau 24 giờ của hai nhóm nghiên cứu đã phản ánh vai trò của sóng siêu âm lâm gia tăng hiệu quả của thuốc rtPA sau can thiệp 24 giờ.

4.2.4. Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau 3 tháng

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được theo dõi sau ba tháng để đánh giá khả năng hồi phục các chức năng. Kết cục lâm sàng tốt (mRS 0-1) sau 3 tháng ở nhóm chứng là 28,89%, nhóm can thiệp là 48,89%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,012$. Số bệnh nhân đạt kết cục lâm sàng với mức tàn phế trung bình (mRS 2-3) ở nhóm chứng là 33,33%, nhóm can thiệp là 28,89%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,451$. Số bệnh nhân đạt kết cục lâm sàng với mức tàn phế nặng (mRS 4-5) ở nhóm chứng là 35,55%, nhóm can thiệp là 17,78%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,011$. Có 1 bệnh nhân (2,22%) tử vong trong vòng 3 tháng ở nhóm chứng và 2 bệnh nhân (4,44%) ở nhóm can thiệp, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,315$. Trong 3 bệnh nhân tử vong có hai bệnh nhân tử vong do biến chứng chuyển dạng chảy máu nặng (mỗi nhóm 1 bệnh nhân) và 1 bệnh nhân tử vong do biến chứng viêm phổi bệnh viện, phải mở khí quản, các bệnh nhân này đều tắc đoạn M1, không có tái thông sau can thiệp. Kết quả của chúng tôi so sánh với các nghiên cứu nước ngoài cũng có kết quả tương tự.

Bảng 4.2: Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau 3 tháng

Tác giả		mRS 0-1 (%)	mRS ≥ 2 (%)	Tử vong (%)
Alexandrov và CS	Can thiệp	42	43	15
	Chứng	29	53	18
Skoloudik D và CS	Can thiệp	48,6		
	Chứng	27		
Chúng tôi	Can thiệp	48,89	46,67	4,44
	Chứng	28,89	68,89	2,22

4.2.5. Các biến chứng liên quan đến điều trị

Biến chứng chảy máu trong sọ

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 12 bệnh nhân có biến chứng chảy máu nội sọ. Nhóm chứng có 5 bệnh nhân, nhóm can thiệp 7 bệnh nhân, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Theo phân loại của ECASS I thì ở nhóm chứng có 2 bệnh nhân chảy máu nội sọ có triệu chứng: 1 bệnh nhân thể PH1, 1 bệnh nhân thể PH2, và 3 bệnh

nhân chảy máu nội sọ không triệu chứng. Ở nhóm can thiệp có 2 bệnh nhân chảy máu nội sọ có triệu chứng: 1 bệnh nhân thể PH1, 1 bệnh nhân thể PH2, và 5 bệnh nhân chảy máu nội sọ không triệu chứng. Các bệnh nhân chảy máu nội sọ có triệu chứng đều xuất hiện triệu chứng sau khi đã kết thúc can thiệp, bệnh nhân đau đầu kèm nôn, huyết áp tăng, ý thức kém dần. Các bệnh nhân chảy máu nội sọ không có triệu chứng được chúng tôi phát hiện qua kết quả chụp CLVT sau 24 giờ can thiệp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về biến chứng chảy máu trong sọ cũng tương tự như kết quả của các tác giả khác.

Bảng 4.3: Biến chứng chảy máu nội sọ có triệu chứng

Tác giả	Chảy máu nội sọ có triệu chứng (%)	
	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp
Barlinn K và CS	4,6	4,9
Alexandrov và CS	4,8	4,8
Chúng tôi	4,44	4,44

Theo nghiên cứu của Molina và cộng sự trên 32 bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn gần cho thấy những bệnh nhân sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết mà có biến chứng chảy máu thể HI thì chính là dấu hiệu của tái thông mạch sớm, dẫn tới giảm thể tích ổ nhồi máu và cải thiện chức năng lâm sàng sau ba tháng.

Các biến chứng khác trên lâm sàng

Các biến chứng khác được ghi nhận trên lâm sàng thấy nhóm chứng có 4,44% bệnh nhân đại máu đại thể, nhóm can thiệp có 6,66% bệnh nhân. Biến chứng này do trong quy trình dùng thuốc rtPA các bệnh nhân được đặt xông tiêu khi bệnh nhân kích thích làm cho chảy máu. Tuy nhiên, các bệnh nhân sau đó được rửa bàng quang ngay, nên không gây ra nguy hiểm gì cho bệnh nhân.

Xuất huyết dưới da và vị trí tiêm truyền ở nhóm chứng là 4,44%, nhóm can thiệp là 2,22%. Biến chứng này là do các bệnh nhân sau khi dùng thuốc rtPA xong, bệnh nhân kích thích, vật vã, va đập gây xuất huyết. Các bệnh nhân này ở cả hai nhóm đều không gây nguy hiểm cho bệnh nhân. Ngoài ra chúng tôi không phát hiện thêm các biến chứng gì khác ở những bệnh nhân nghiên cứu.

4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục hồi phục lâm sàng bệnh nhân của nhóm can thiệp

4.3.1. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt sau ba tháng

Tuổi dưới 65 là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt của bệnh nhân, có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự

như của Mishra và cộng sự khi nghiên cứu về đột quy, cho thấy tuổi dưới 70 là một yếu tố tiên lượng tốt đến kết cục tốt của bệnh nhân sau 3 tháng (với OR = 1,53). Ford và cộng sự, Chao và cộng sự cũng cho thấy tuổi dưới 70 và đặc biệt là dưới 60 tuổi sẽ ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt của bệnh nhân. Tuổi cao nào teo lại, màng xương thái dương dày hơn, lớp dịch giữa nhu mô não và xương dày hơn, tất cả làm cho tác dụng điều trị của sóng siêu âm giảm đi.

Theo tác giả Kent và cộng sự đã tiến hành phân tích gộp từ ba nghiên cứu là NINDS, ATLANTIS, ECASS II, đã đưa ra kết luận là các bệnh nhân nữ có kết quả hồi phục lâm sàng sau ba tháng tốt hơn so với các bệnh nhân nam ($p = 0,04$). Tuy nhiên sau đây Arnold và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu chứng minh không có sự liên quan về giới đối với mức độ hồi phục thần kinh sau ba tháng ở những bệnh nhân điều trị thuốc tiêu sợi huyết. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giới nữ ảnh hưởng xấu đến kết cục tốt sau 3 tháng (với OR = 0,04375). Nữ giới xương thái dương dày hơn nam giới, có lẽ đây là lý do gây ảnh hưởng xấu đến kết cục tốt của bệnh nhân.

Huyết áp tâm trương ảnh hưởng đến kết cục tốt của bệnh nhân. Chúng tôi thấy những bệnh nhân có huyết áp tâm trương trước khi can thiệp dưới 70 mmHg có ảnh hưởng xấu đến kết cục tốt của bệnh nhân, điều này có thể lý giải là do: áp lực tưới máu não bằng huyết áp trung bình trừ áp lực nội sọ, mà huyết áp tâm trương tỷ lệ thuận với huyết áp trung bình, do đó khi huyết áp tâm trương giảm sẽ làm giảm áp lực tưới máu não ở những bệnh nhân nhồi máu não.

Điểm NIHSS trước khi can thiệp dưới 12 sẽ ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt của bệnh nhân có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự của Mustanoja và cộng sự, khi điểm NIHSS thấp dưới 12 và đặc biệt càng thấp thì khả năng kết cục tốt càng cao, vì những bệnh nhân này thường diễn biến bệnh sớm kết cục đạt tốt sẽ cao hơn.

Chỉ số mạch PI, giá trị bình thường ở động mạch não giữa nhỏ hơn 1,1. Chỉ số này tăng phản ánh tình trạng tăng áp lực nội sọ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có chỉ số mạch từ 1,1 trở xuống đánh giá ở thời điểm trước can thiệp, ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt của bệnh nhân sau 3 tháng.

Điểm TIBI 4-5 ở thời điểm 2 giờ sau can thiệp có ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt sau 3 tháng. Đây là kết quả của tái thông sớm, hoàn toàn của mạch máu tắc. Theo Alexandrov và cộng sự, tái thông hoàn toàn với

TIBI 4-5 có kết cục lâm sàng sau 3 tháng tốt hơn hẳn so với nhóm tái thông một phần hoặc không tái thông (RR=1,9; CI 1,1-3,0).

Đường máu trên 8 mmol/l cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự của Kimura và cộng sự [128], với đường máu tĩnh mạch trên 8 mmol/l ảnh hưởng đến kết cục của bệnh nhân sau 3 tháng.

Bệnh nhân tắc ở đoạn M2 có ảnh hưởng tốt đến kết cục lâm sàng tốt sau 3 tháng hơn là tắc ở đoạn M1. Vị trí đoạn M1 nằm sâu hơn so với đoạn M2, do vậy tác động sóng siêu âm cũng sẽ giảm hơn. Khi nghiên cứu về thuốc tiêu sợi huyết ở bệnh nhân tắc động mạch não giữa thì các tác giả đều nhận thấy bệnh nhân có điểm NIHSS cao thường liên quan đến tắc đoạn M1. Vị trí tắc động mạch não giữa đoạn M1 cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt của bệnh nhân khi điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch. Kết quả nghiên cứu của Linfante và cộng sự và Thomalla và cộng sự: điều trị thuốc tiêu sợi huyết ở bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn gần (M1) thường có kết cục không tốt nhiều hơn.

Chúng tôi cũng đánh giá mối tương quan của các yếu tố khác như thời gian khởi phát đến khi nhập viện, thời gian khởi phát đến khi điều trị, huyết áp tâm thu trước khi can thiệp, xét nghiệm tế bào máu, mỡ máu, đông máu cơ bản trước khi can thiệp, thấy không ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng ở mức có ý nghĩa thống kê.

Các yếu tố trên khi xét trong mối liên quan đơn lẻ đều gây ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến thì thấy rằng chỉ có điểm NIHSS, chỉ số mạch PI, điểm TIBI và vị trí tắc mạch gây ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng của các bệnh nhân có ý nghĩa thống kê. Cụ thể là: Điểm NIHSS khi vào viện từ 12 trở xuống thì bệnh nhân có kết cục sau 3 tháng tốt gấp 10 lần so với nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS lớn hơn 12. Chỉ số mạch PI từ 1,1 trở xuống thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 4 lần so với nhóm có chỉ số mạch lớn hơn 1,1. Bệnh nhân tái thông hoàn toàn sau 2 giờ với TIBI 4-5 thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 12 lần so với TIBI từ 3 trở xuống. Bệnh tắc đoạn gần động mạch não giữa ở vị trí đoạn M2 có tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 4 lần so với tắc ở đoạn M1.

4.3.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau ba tháng

Tuổi của bệnh nhân là một yếu tố ảnh hưởng, bệnh nhân có độ tuổi trên 65 ảnh hưởng đến kết cục không tốt. Kết quả nghiên cứu của chúng

tôi cũng tương tự số liệu của Pundik và cộng sự, Mishra và cộng sự, và tác giả Ford và cộng sự khi nghiên cứu về thuốc tiêu huyết khối cho bệnh nhân đột quy.

Giới nữ gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt của bệnh nhân. Theo Jaramillo và cộng sự, khi nghiên cứu về tắc đoạn gần động mạch não giữa tiến triển thành ác tính thì các tác giả nhận thấy: nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn nam giới. Đối với Doppler xuyên sọ qua cửa sổ thái dương bị ảnh hưởng khi xương thái dương dày, điều này đã được khẳng định là xương thái dương của nữ dày hơn nam giới.

Thời gian từ khởi phát bệnh đến lúc nhập viện cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục không tốt của bệnh nhân sau ba tháng. Chúng tôi thấy những bệnh nhân nhập viện trên 100 phút thường có ảnh hưởng đến kết cục xấu về sau. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự số liệu của Saver và cộng sự, cũng như Kimura và cộng sự.

Huyết áp tâm trương dưới 75 mmHg cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục xấu của bệnh nhân. Điều này có lẽ liên quan đến tưới máu sau khi bị nhồi máu não, huyết áp thấp sẽ không mở được các hệ thống mạch máu tuần hoàn bàng hệ để tưới máu cho vùng não bị thiếu máu.

Đường máu tĩnh mạch trên 10 mmol/l trước khi can thiệp một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục xấu của bệnh nhân sau ba tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự số liệu của Kimura và cộng sự, khi đường máu tĩnh mạch tăng cao sẽ làm tăng thể tích ổ nhồi máu, điều này cũng đồng nghĩa với làm tăng kết cục hồi phục không tốt sau ba tháng.

Điểm NIHSS cao trên 15 trước khi can thiệp là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục xấu sau ba tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự số liệu của Silva và cộng sự: những bệnh nhân có điểm NIHSS cao thường liên quan đến tắc đoạn M1. Do vậy khi điều trị thuốc tiêu sợi huyết ở những bệnh nhân này thường có kết cục không tốt bằng những bệnh nhân có điểm NIHSS thấp.

Vị trí tắc động mạch não giữa đoạn M1 cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục xấu của bệnh nhân khi can thiệp. Số liệu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Linfante và cộng sự và Thomalla và cộng sự: điều trị thuốc tiêu sợi huyết ở bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn gần (M1) thường có kết cục không tốt so với tắc đoạn M2.

Mức độ không tái thông mạch máu sau can thiệp ảnh hưởng đến kết cục không tốt của bệnh nhân sau ba tháng. Chúng tôi thấy những bệnh nhân hoàn toàn không có tái thông mạch máu (TIBI 0-1) nguy cơ có kết

cục không tốt cao gấp 12,923 lần so với những bệnh nhân có tái thông mạch máu.

Đánh giá các yếu tố khác như thời gian khởi phát đến khi điều trị, huyết áp tâm thu trước khi can thiệp, xét nghiệm tế bào máu, mỡ máu, đông máu cơ bản trước khi can thiệp, đều thấy không ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng ở mức có ý nghĩa thống kê.

Các yếu tố trên khi xét trong mối liên quan đơn lẻ đều gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến thì thấy rằng chỉ có thời gian khởi phát tới khi đến viện, điểm NIHSS và mức độ tái thông mạch gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng của các bệnh nhân có ý nghĩa thống kê. Cụ thể là: Nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện trên 100 phút có kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 10 lần so nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện nhỏ hơn 100 phút. Điểm NIHSS của bệnh nhân khi vào viện từ 15 trở lên thì gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 12 lần so với bệnh nhân có điểm NIHSS nhỏ hơn 15. Bệnh nhân không tái thông mạch sau 2 giờ can thiệp có ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 6 lần so với bệnh nhân có tái thông mạch.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đưa ra một số kết luận như sau:

1. Đánh giá hiệu quả điều trị.

1.1. Hiệu quả điều trị sau 2 giờ.

Tỷ lệ tái thông mạch.

Tỷ lệ bệnh nhân tái thông mạch máu hoàn toàn của nhóm can thiệp (33,33%) cao hơn nhóm chứng (17,78%) với $p = 0,025$. Tỷ lệ bệnh nhân không tái thông mạch máu của nhóm can thiệp (8,89%) thấp hơn nhóm chứng (26,67%) với $p = 0,003$.

Cải thiện thang điểm NIHSS.

Trung vị điểm NIHSS giảm từ 15 xuống 8 ở giờ thứ 2, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng với $p = 0,015$.

1.2. Hiệu quả điều trị sau 24 giờ.

Kết quả điều trị phục hồi tốt ở nhóm can thiệp (33,33%) cao hơn nhóm chứng (17,78%) với $p = 0,025$. Kết quả điều trị phục hồi một phần ở nhóm can thiệp (48,89%) cao hơn nhóm chứng (35,55%) với $p = 0,032$. Kết quả điều trị thất bại ở nhóm can thiệp (17,78%) thấp hơn nhóm chứng (46,67%) với $p = 0,008$.

1.3. Hiệu quả điều trị sau 3 tháng.

Kết cục lâm sàng tốt (mRS 0-1) nhóm can thiệp (48,89%) cao hơn so với nhóm chứng (28,89%) với $p = 0,012$. Số bệnh nhân đạt kết cục lâm sàng với mức tàn phế nặng (mRS 4-5) ở nhóm can thiệp (17,78%) thấp hơn so với nhóm chứng (35,55%) với $p = 0,011$. Có 4,44% số bệnh nhân tử vong trong vòng 3 tháng ở nhóm can thiệp và 2,22% ở nhóm chứng, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,315$.

1.4. Các biến chứng liên quan đến điều trị.

Biến chứng chảy máu nội sọ ở hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($\chi^2 = 0,384$). Chảy máu nội sọ có triệu chứng ở cả hai nhóm đều là 4,44%. Các biến chứng đại máu đại thể: nhóm chứng có 4,44% bệnh nhân, nhóm can thiệp có 6,66% bệnh nhân. Xuất huyết dưới da và vị trí tiêm truyền ở nhóm chứng là 4,44%, nhóm can thiệp là 2,22%. Không quan sát thấy có biến chứng nào khác.

2. Yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân ở nhóm can thiệp sau 3 tháng.

2.1. Ảnh hưởng đến tiên lượng tốt sau 3 tháng.

Điểm NIHSS khi vào viện từ 12 trở xuống thì bệnh nhân có kết cục sau 3 tháng tốt lớn hơn 10 lần so với nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS lớn hơn 12. Chỉ số mạch PI từ 1,1 trở xuống thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 4 lần so với nhóm có chỉ số mạch lớn hơn 1,1. Bệnh nhân tái thông hoàn toàn sau 2 giờ với TIBI 4-5 thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 12 lần so với TIBI từ 3 trở xuống. Bệnh tắc đoạn gần động mạch não giữa ở vị trí đoạn M2 có tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 4 lần so với tắc ở đoạn M1.

2.2. Ảnh hưởng đến tiên lượng xấu sau 3 tháng.

Nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện trên 100 phút có kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 10 lần so với nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện dưới 100 phút. Điểm NIHSS của bệnh nhân khi vào viện lớn hơn 15 gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 12 lần so với bệnh nhân điểm NIHSS dưới 15. Bệnh nhân không tái thông mạch sau 2 giờ can thiệp có ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 6 lần so với bệnh nhân có tái thông mạch.

MINISTRY OF EDUCATION

MINISTRY OF HEALTH

AND TRAINING

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



TRAN QUANG THANG

EVALUATION OF THE EFFICACY OF TREATMENT IN ACUTE CEREBRAL INFARCTION DUE TO MIDDLE CEREBRAL ARTERIES OCCLUSION BY INTRAVENOUS tPA IN COMBINATION WITH TRANSCRANIAL DOPPLER

Speciality: EMERGENCY, CRITICAL CARE MEDICINE AND CLINICAL TOXICOLOGY

Code: 62720122

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

HA NOI – 2018

The Thesis is completed at:

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Advisors:

- 1. Nguyen Dat Anh. Ass Prof. MD. PhD.**
- 2. Le Van Thinh. Prof. MD. PhD.**

Criticizer 1: Nguyen Van Chi. Ass Prof. MD. PhD.

Criticizer 2: Dang Quoc Tuan. Ass Prof. MD. PhD.

Criticizer 3: Tran Duy Anh. Ass Prof. MD. PhD.

This thesis presented at the Hanoi Medical University's Doctoral Degree granting Committee as a fulfillment of the Doctor of Science degree in Medicine

This session will be held at Hanoi Medical University

Time: Date:

More information of the thesis will be available at:

- National Library
- Library of Hanoi Medical University

**THE LIST OF PUBLISHED ARTICLES RELATED
TO THE THESIS**

1. Tran Quang Thang, Mai Duy Ton, Nguyen Dat Anh, Le Van Thinh (2016). Assesing relationship between pulsatility index in transcranial Doppler (TCD) and clinical outcome of ischemic stroke due to acute middle cerebral artery occlusion after rTPA treatment. *Vietnam Medical journal* 439: 31-36.
2. Tran Quang Thang, Mai Duy Ton, Nguyen Dat Anh, Le Van Thinh (2016). Efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis in ischemic ischemic stroke due to acute middle cerebral artery occlusion within first 4.5 hours of the onset. *Vietnam Medical journal* 439: 130-135.
3. Tran Quang Thang, Nguyen Dat Anh, Nguyen Van Chi, Mai Duy Ton, Le Van Thinh (2017). The relationship between timing of recanalization and clinical outcome of ischemic stroke due to acute middle cerebral artery occlusion after ultrasound-enhanced thrombolysis. *Journal of medicine and pharmacy*, 7(02): 38-43.
4. Tran Quang Thang, Nguyen Dat Anh, Nguyen Van Chi, Le Van Thinh, Dao Viet Phuong, Mai Duy Ton, (2017). Effect of continuous transcranial dopper on thrombolysis in ischemic stroke due to acute middle cerebral artery occlusion. *Journal of medicine and pharmacy*, 7(02): 110-115.

INTRODUCTION

1. BACKGROUND

Stroke is the second leading cause of death and the most common cause of disability in developed countries. Stroke is divided into two categories: ischemic stroke and cerebral hemorrhagic stroke, in which ischemic stroke accounts for 80-85%. The middle cerebral artery is the major branch of the internal carotid artery, which carries a large blood supply to the brain. According to many studies in the world as well as in the country, cerebral infarction by middle cerebral artery occlusion accounted for the highest proportion of clinical forms of cerebral stroke and accounted for two thirds of anterior cerebravascular infarction.

The Recombinant Tissue Plasminogen Activator has been approved by the FDA for the treatment of acute cerebral infarction and has been recommended by the American Heart Association/American Stroke Association. However, clinical trials using intravenous rtPA alone did not see the desired success rate. In 1982, Aaslid and his colleagues used a Doppler ultrasound with low frequency probes (1 - 2 MHz) to allow ultrasound to penetrate the skull structure and measure the blood flow velocity in the arteries of the Willis's circle. Since then, Transcranial Doppler has been used to evaluate the diagnosis, treatment and follow-up of patients with cerebrovascular diseases in more and more of the world. As the host recognizes bloodstream signals around the thrombus site, it provides mechanical waves that affects the thrombotic surface, increasing the exposure of the recombinant tissue plasminogen activator with thrombotic surface area, transcranial Doppler increases the effectiveness of rtPA, this has been confirmed in a series of studies in the world. Thus, we conducted a study "Evaluation of the efficacy of treatment in acute cerebral infarction due to middle cerebral arteriesocclusion by intravenous rtPA in combination with transcranial Doppler".

With two goals:

- Evaluating the efficacy of treatment in acute cerebral infarction in the first 4.5 hours of the onset due to middle cerebral arteries occlusion by a 0.6 mg/kg Alteplase intravenously combined with 2MHz transcranial Doppler.
- Analyzing a number of factors affecting the outcomes of the patients.

2. NEW CONTRIBUTIONS

- The thesis assessed the effectiveness of treatment in acute cerebral infarction in the first 4.5 hours of the onset due to middle cerebral

arteries occlusion by intravenous Alteplase at 0.6 mg/kg in combination with 2MHz transcranial Doppler.

- The thesis also analyzed some factors affecting the prognosis of patients

3. THE LAYOUT OF THESIS:

There are 116 pages, including: Introduction (2 pages); Chapter 1. Overview (44 pages); Chapter 2. Objects and Methods (15 pages); Chapter 3. Results (26 pages); Chapter 4. Discussion (26 pages); Conclusion (2 pages). There are also references section, 5 appendices, tables, charts, illustrations.

Chapter 1 OVERVIEW

1.1. Anatomy of middle cerebral arteries.

The middle cerebral artery is the major branch of the internal carotid artery, which branches outward beyond the carotid intersection. Its first segment (segment M1 – butterfly bone segment) runs in front of the bed sample about 1 to 2 cm. Then the middle cerebral artery turns outward to the bottom of the Sylvius, where it lies on the surface of the island and divides into branches (segment M2 - the insular segment). Next, it folds backwards to follow the surface of the lid of the insular lobe (M3 –lip segment) and then eventually out of the Sylvius to the outer convex surface of the brain (M4, M5 segments - the end). The proximal segment of the middle cerebral artery consists of segments M1 and M2.

1.2. Clinical features of acute cerebral infarction due to proximal middle cerebral arteries occlusion.

Clinical symptoms depending on the location of the occlusion of middle cerebral artery are segments M1 or M2 that have clinical symptoms respectively.

Superior M2 branch occlusion:

Symptoms include: Hemiplegia, sensory disorder and visual field deficit on the same side of the body, Broca's aphasia.

UnderiorM2 branch occlusion:

The dominant hemisphere can be seen: visual field deficit, Wernicke's aphasia, neglect, Gerstman's syndrome includes: loss of finger recognition, loss of ability to calculate, loss of left-right distinction, loss of ability to write. Thenon-dominant hemisphere: The Anton-Babinski syndrome includes: negation, partial paralysis, loss of awareness of the body diagram, loss of awareness of the opposing side, neglect, sometime confusion.

M1 branch occlusion:

Weakness of the face, arm, and leg on one side of the body unaccompanied by sensory, visual, or cognitive abnormalities. The M1 branch occlusion may cause a wide variety of cerebral edema, leading to life-threatening complications such as: malignant edema, cerebral herniation, increasing intracranial pressure, and hydrocephalus.

1.3. Characteristics of neuroimaging

1.3.1. Head computed tomography

Non-contrast head CT

Non-contrast head CT can detect early signs of cerebral infarction due to proximal segment occlusion of the middle cerebral artery: Signs of increasing the arterial density, such as hyperdense sign, and dot sign. The hyperdense sign is common in M1 occlusion while the dot sign is due to occlusion of M2. Early manifestations of decreased brain parenchyma density: Obscuration of the lentiform nucleus, Loss of the insular ribbon, Loss of gray-white matter differentiation in the basal ganglia.

Contrast CT

To examine cerebral vascular system and assess cerebral perfusion.

1.3.2. Magnetic resonance imaging

Diffusion-weighted MRI

Diffusion-weighted MRI are capable of detecting acute lesions within minutes after localized ischemic events, whereas using traditional MRI requires at least a few hours to recognize.

MR angiography

MR angiography (MRA) to detect vascular stenosis or occlusion is done at many centers as part of a fast MRI protocol for acute ischemic stroke. This technique is a reliable method for detecting embolism. Contrast-enhanced MRA shows promise for improved imaging of intracranial large vessels compared with the more established time-of-flight technique.

Perfusion-weighted MRI

Perfusion-weighted MRI is the most effective technique for identifying the penumbra region of cerebral infarction. PWI can reveal the ischemic zone, the thresholds of PWI derived cerebral blood flow and volume that might discriminate the ischemic penumbra from infarct core have not been definitively established.

1.4. Intravenous rtPA treatment in acute cerebral infarction

Low-dose intravenous Alteplase (0.6 mg/kg) in treating patients with acute cerebral infarction due to occlusion of middle cerebral arteries.

In Japan, the initial J-ACT trial included 103 patients who were diagnosed with acute cerebral infarction within the first 3 hours treated with an intravenous Alteplase at a dose of 0.6 mg/kg. Results showed that 36.9% of patients had good recovery (mRS score 0-1), while symptomatic cerebral hemorrhage was 5.8%. Since the study, the Japanese Ministry of Health has approved the use of Alteplase at a dose of 0.6 mg/kg for treatment of acute cerebral infarction within the first 3 hours.

SAMURAI trial on routine use of Alteplase at a dose of 0.6 mg/kg on 600 acute cerebral infarction patients within the first three hours at 10 stroke centers in Japan from October 2005 to July 2008. Results showed that the rate of patients with good clinical recovery was 33.2%, and the incidence of symptomatic intracranial haemorrhage was 3.8%.

The J-ACT II trial, with 58 patients with acute cerebral infarction within the first 3 hours due to arterial occlusion, was treated with intravenous Alteplase, resulting in a recurrence rate of 69% good recovery after 3 months was 46.6%; And in particular, no patients with symptomatic cerebral hemorrhage.

The extends the treatment window time to 4.5 hours after the onset of symptoms.

Results of ECASS III study have shown that the use of Alteplase in patients who initiate a stroke of 3-4.5 hours is effective. In this study, good clinical recovery was seen in 52.4% of cases, with 2.4% symptomatic intracranial haemorrhage.

A pooled analysis of all patients treated for 3-4.5 hours in four ECASS I, ECASS II, ECASS III, and ATLANTIS studies, showed that intravenous Alteplase treatment with window time 3-4.5 hours was effective, increasing the clinical recovery rate well. As recommended by the The American Heart Association/American Stroke Association guidelines in 2017, treatment of patients with acute cerebral infarction within the first 3 to 4.5 hours by intravenous rtPA is Class I and Grade B.

1.5. Transcranial Doppler in diagnosis and treatment

The role of Doppler ultrasound in the diagnosis of middle cerebral artery occlusion.

In 2001, Gemchuk and colleagues evaluated the middle cerebral arterial occlusion on TCD according to the criteria for thrombolysis in brain infarction (TIBI).

Table 1.1: TIBI Criteria.

Grade 0: Absent	<ul style="list-style-type: none"> Absent flow signals are defined by the lack of regular pulsatile flow signals despite varying degree of background noise
Grade 1: Minimal	<ul style="list-style-type: none"> Systolic spikes of variable velocity and duration. Absent diastolic flow during all cardiac cycles based on a visual interpretation of periods of on flow during end diastoli. Reverberating flow is a type of minimal flow.
Grade 2: Blunted	<ul style="list-style-type: none"> Flattened or delayed systolic flow acceleration of variable duration compared to control. Positive end diastolic velocity A pulsatility index < 1,2
Grade 3: Dampened	<ul style="list-style-type: none"> Normal systolic flow acceleration Positive end diastolic velocity Decreased mean velocities by $\geq 30\%$ compared to control
Grade 4: Stenotic	<ul style="list-style-type: none"> Mean flow velocities of ≥ 80 cm/s and velocity difference of $\geq 30\%$ compared to the control side Or If both affected and comparison sides have MFV < 80cm/s due to low end diastolic velocities, mean flow velocities $\geq 30\%$ compared to the control side and signs of turbulence.
Grade 5: Normal	<ul style="list-style-type: none"> < 30% mean velocity difference compared to control Similar waveform shapes compared to control

The importance of TIBI criteria is to help assess the diagnosis and assessment of recanalization in patients with rtPA-treated cerebral infarction.

Diagnostic evaluation

- ✓ TIBI 0-1: Complete occlusion.
- ✓ TIBI 2-3: Partial occlusion.
- ✓ TIBI 4-5: No occlusion

Evaluation of recanalization

- ✓ TIBI 4-5: Complete recanalization.
- ✓ TIBI 1 point or more but smaller 4: Partial recanalization.
- ✓ TIBI does not change or decrease by at least 1 degree or equal to 0-1: No recanalization.

According to a study by Alexandrov and his colleagues, the assessment of recanalization by TCD had 91% sensitivity, 93% specificity, positive predictive value 91% and negative predictive value 93%.

Role of Transcranial Doppler combine with rtPA in treatment: Some Researches in the World.

CLOTBUST study was a randomized, multicentre study of 126 patients with acute cerebral infarction due to middle cerebral arteries occlusion within the first 3 hours. A total of 126 patients were randomly assigned to receive continuous ultrasonography (63 patients) or placebo (63 patients). Symptomatic intracerebral hemorrhage occurred in three patients in the target group and in three in the control group. Complete recanalization or dramatic clinical recovery within two hours after the administration of a rtPA bolus occurred in 31 patients in the target group (49 percent), as compared with 19 patients in the control group (30 percent; P=0.03). Twenty-four hours after treatment of the patients eligible for follow-up, 24 in the target group (44 percent) and 21 in the control group (40 percent) had dramatic clinical recovery (P=0.7). At three months, 22 of 53 patients in the target group who were eligible for follow-up analysis (42 percent) and 14 of 49 in the control group (29 percent) had favorable outcomes (as indicated by a score of 0 to 1 on the modified Rankin scale) (P=0.20). The conclusion of this study was that transcranial Doppler ultrasonography was a non-invasive technique that was less costly to treat, real-time monitoring of recanalization when using rtPA. Increased cerebral perfusion, complete recanalization, and good clinical recovery were targets that TCD promoted the effects of rtPA on patients with ischemic stroke.

In 2010, the Meta-Analysis of the American Heart and Stroke Association summarized six randomized trials involving a total of 224 patients and three non-randomized trials of 192 patients to assess efficacy and safety of combined ultrasound therapy with intravenous rtPA in treatment of patients with ischemic stroke due to occlusion of the cerebral artery. The conclusion of this analysis confirmed that transcranial Doppler ultrasonography with a 1-2 MHz frequency of continuous monitoring of 1-2 hours in patients with middle cerebral artery occlusion associated with intravenous rtPA was safe, did not increase the risk of intracranial haemorrhage (OR 1.6, 95% CI 0.4-3.60, P 0.67). Intracranial haemorrhage in randomized studies in the rtPA + TCD group was 3.8% (95% CI, 0% -11.2%), in the rtPA group alone was 2.9% (95% CI, 0% -8.4%). Total complete recanalization as well as good neurological recovery was higher than control group, in the rtPA + TCD group was 37.2% (95% CI, 26.5% - 47.9%), the rtPA alone was 17.2% (95% CI, 9.5% -24.9%).

In 2014, a systematic review of randomized clinical trials and Case-Control Studies of the role of transcranial Doppler in rtPA treatment published in the Journal of the American Academy of Neurological Imaging, again confirmed the safety and effectiveness of this combination therapy. The incidence of intracranial haemorrhage did not differ between the two groups (OR 1.14, 95% CI 0.56-2.34, P 0.71). The complete recanalization was significantly higher in the intervention group than the control group (OR 2.95, 95% CI: 1.81-4.81, P <0.00001) and good clinical outcome in the intervention group after three months was twice as high as the control group (3 months mRS 0-2, 2.20, CI: 1.52-3.19, P <0.0001).

However, in early 2017, the NOR-SASS study was published. The results of this study were not as expected by the researchers, the results suggested that the combination of transcranial Doppler ultrasound with intravenous rtPA was safe, but ineffective. This failure was due to an inadequate number of patients. NOR-SASS aimed to include 276 patients. Because of lack of funding, NOR-SASS study had to be stopped prematurely after including only 183 patients. The second reason was that the entire patient in this study was not exposed to ultrasound directly at the lesion position due to inability to see the embolism.

Chapter 2

OBJECTIVES AND METHODS

2.1. Research location

The study was conducted from September 2014 to May 2017 at the Emergency Department of Bach Mai Hospital.

2.2. Research subjects

The study included patients with acute cerebral infarction due to proximal occlusion of middle cerebral artery within the first 4.5 hours of the onset, fully satisfying the inclusion criteria and not violating the exclusion criteria.

2.2.1. Inclusion criteria:

Patients were selected for the study when they met all the following criteria: Age of patient over 18 years; Symptoms of stroke due to proximal occlusion of middle cerebral artery clearly less than 270 minutes prior to rtPA treatment; There is evidence of proximal occlusion of middle cerebral artery on head CTA or head MRI; Diagnosis of acute cerebral infarction with clear and quantifiable neurological signs is based on the NIHSS score; Members of the patient's family and/or patients agree to use drugs as well as transcranial Doppler interventions.

2.2.2. Exclusion criteria

Stroke patients are not due to middle cerebral artery occlusion; Patients with a narrowing of more than 50% or occlusion of the internal carotid artery; Patients who do not agree to participate in the study or who are eligible for intravascular intervention; Patients with defects of temporal bones; Stroke patients with the onset after three hours we excluded according to the ECASS III study. Patients with contraindications to rtPA.

2.3. Methods

2.3.1. Research design

Randomized controlled clinical intervention.

2.3.2. Sample size

We calculated the sample size according to the following formula:

$$n = \frac{\left(z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{\Delta^2}$$

$$\bar{p} = (p_1 + p_2)/2$$

P1, P2 is 2 ratio.

n: sample size of each group.

α : statistical significance level; α is usually chosen as 0.05 with respect to 95% confidence. ($Z_{\alpha/2} = 1.96$)

β : the probability of making a Type II error (accepting H0 when it is false); β is usually defined as 0.1 or 0.2. ($Z_{\beta} = 1.28$ or 0.84)

$\Delta = P1 - P2$

$Z_{\alpha/2}$ and Z_{β} are two constants that are chosen from the table at the α , β level.

According to the CLOTBUST study, complete recanalization revolved within 2 hours after using rtPA in the intervention and control groups, 38% and 12.7%, respectively. From there, we calculated the sample size of 90 patients (each group of 45 patients) with $\alpha = 0.05$ ($Z_{\alpha/2} = 1.96$) and the sample force was 80% ($\beta = 0.2$; $Z_{\beta} = 0.84$).

2.3.3. Steps to process

2.3.3.1. Steps to treat rtPA for the patient

Weight patients; Patients are equipped with monitoring machines to continuously monitor parameters: blood pressure, heart rate; Place the gastric tube; Catheter insertion; Make a sure intravenous line; Give the patient breathing oxygen through the nose by prong 3 liters / minute; Use of rtPA in the study dose:

The rtPA used in the study was Alteplase (Branch name is Actylise by Boehringer Ingelheim, qualified and licensed by the Ministry of Health),

closure of 50 mg Alteplase and 50 ml of distilled water. Method of calculation: the actual weight of the patient x 0.6 mg / kg, the maximum dose should not exceed 60 mg. Usage: injection of 15% of total dose in 1 minute, 85% of total remaining intravenous infusion continuously for 60 minutes.

2.3.3.2. Transcranial Doppler Surveillance for Patients

In the study, we used the machine from Rimed, Israel, and the LMY-3TM transducer fixed frame attached to the machine. Transcranial Doppler settings were fixed for both groups and remained unchanged during the intervention: Power output 100mW/cm². Frequency of recording is 2 MHz, Doppler frequency is 2 MHz.

Group intervention

Supine patient; Turn the machine on and define the vessels: Locate the middle cerebral artery through the temporal skull window and fixed the probe into the frame. After fixation of the probe frame, the Alteplase dose is started. Transcranial Doppler ultrasound with probe attached to fixed frame and continuous monitoring for 2 hours.

Control group

Transcranial Doppler ultrasonography at time points: 0 minutes (before Alteplase), 60 minutes and 120 minutes after Alteplase loading.

We based on the results of head CT/MRI calculation of the depth and direction of the occlusion position on the middle cerebral artery, thereby determining the depth and direction of the probe on the transcranial Doppler ultrasound.

2.3.3.3. Follow-up

Patients are closely monitored by the research protocol.

2.3.3.4. Criteria for evaluation of treatment results.

Time to evaluate treatment results: Short-term evaluation: evaluation time after 24 hours of intervention. Long-term evaluation: evaluation time after 3 months of intervention.

Good treatment results	
Short-term	NIHSS score dropped by 10 points or more or total score \leq 3points And Patients with complete recanalization TIBI 4-5.
Long-term	Modified Rankin scale score after three months from 0-1.
Partial recovery results	
Short-term	NIHSS score fell over 4 points but below 10 points And patients with partial recanalization TIBI 2-3.
Long-term	Modified Rankin scale score after three months from 2-3.
Failed results	
Short-term	NIHSS score do not fall above 4 or increasing And Patients without recanalization TIBI 0-1.
Long-term	Modified Rankin scale score after three months from 4-5 or death.

2.3.3.5. Key variables of the study

Symptoms of onset; Factors of medical history; Time: onset to hospital and onset to using Alteplase; NIHSS scores of the time; Blood Tests; The results of CTA and MRA; The degree of recanalization according to TIBI criteria; The level of clinical recovery (modified Rankin score); Intracranial haemorrhage; Other complications.

2.3.3.6. Treatment complications:

Treating hypertension before, during, and after 24-hr using Alteplase:

If the blood pressure is above 185/110 mmHg, continuous infusion of Nicardipine (Novartis's Loxen) at 5 mg/hr, adjusted to 0.25 mg/h every 5-10 minutes, max 15 mg.

Treating bleeding complications in the skull:

If the patient has intracranial haemorrhage on CT, consider the following: transfer 10 Cryo Units to increase fibrinogen and factor VIII levels. Platelet transfer according to degree.

Management of other complications:

Light complication: bleeding at the site of the transmission, bleeding gums: no need for treatment. More dangerous bleeding: gastrointestinal tract, urinary tract, immediately stop using rtPA. Vascular edema: swelling causes airway obstruction and emergency management of the airway immediately with stop rtPA, antihistamines (Dimedrol 10mg intramuscular injection), corticoid (Solumedrol 80mg/day given intravenously), endotracheal intubation if there is a larynx spasm.

2.3.3.7. End of study:

If the patient presents the above complications during drug delivery, we will stop using the drug and will treat the complications according to the regimen. Patient monitoring during the study until the patient discharge or death. For patients who have been discharged from the hospital, we will review and re-evaluate after 30 days and 90 days from the day of use rtPA.

2.4. Data processing methods

The data was collected according to the research sample. The data was processed using 17.0 SPSS software program.

Chapter 3 RESULTS

The results are as follows:

3.1. General characteristics of the two group before the intervention.

Table 3.1: General characteristics of the two groups before treatment intervention

Variables	Control Group	Intervention Group	P Value
Age (year)	65,03 ± 12,20	63,58±14,36	0,562
Time from onset to using rtPA (min)	158,07± 58,95	165,11 ± 62,29	0,252
Capillary Glucose (mmol/l)	7,57 ± 1,61	7,67 ± 1,64	0,2817
Astolic blood pressure (mmHg)	132,03±9,83	131,06±10,702	0,551
Diastolic blood pressure (mmHg)	74,85±9,59	75,81±8,697	0,844
Median NIHSS score	16	15	0,346
Occlusion of MCA (n)			
M1	8	10	χ^2
M2	37	35	0,278
Depth of residual flow signals (mm)	36,45±5,32	38±6,26	0,167
TIBI grade	1,56±0,54	1,51±0,63	0,531
Pulsatility index	1,55±0,82	1,61±0,86	0,236

Comparing the general characteristics of the two study groups showed no statistically significant differences.

3.2. Results of treatment

3.2.1. Change of NIHSS score at treatment time

Table 3.2: Change of NIHSS scores at times

Median NIHSS score	Control Group (n=45)	Intervention Group (n=45)	P Value
Time at 0	16	15	0,346
Time at 2 hours	12	8	0,015
Time at 24 hours	8	5	0,032

The NIHSS score after 0 was reduced in both groups, with the statistically significant difference between the intervention and control groups with $p = 0.015$ at 2 hours and $p = 0.032$ at 24 hours.

3.2.6. Effectiveness of recanalization at 2ndhour by transcranial Doppler ultrasound

Table 3.3: Effectiveness of recanalization at 2ndhour

Recanalization	Control Group		Intervention Group		P Value
	n=45	%	n=45	%	
Complete recanalization	8	17,78	15	33,33	0,025
Partial recanalization	25	55,55	26	57,78	0,266
No recanalization	12	26,67	4	8,89	0,003

The rate of complete recanalization at the 2nd hour of intervention group and control group: difference was statistically significant ($p=0.025$). Partial recanalization rate at 2nd hour of intervention group and control group: difference was not statistically significant ($p = 0.266$). The rate of no recanalization at the 2nd hour of the intervention group and the control group: difference was statistically significant ($p = 0.003$).

3.2.7. Effective treatment after 24 hours

Table 3.4: Effective treatment after 24 hours

Effective treatment after 24 hours	Control Group		Intervention Group		P Value
	n=45	%	n=45	%	
Good recovery results	8	17.78	15	33.33	0.025
Partial recovery results	16	35.55	22	48.89	0.032
Failed results	21	46.67	8	17.78	0.008

Successful results after 24 hours in control and intervention groups: difference was statistically significant with $p = 0.025$. Partial recovery results after 24 hours in control and intervention groups: There were statistically significant differences with $p = 0.032$. Failed results after 24 hours in control and intervention groups: the difference was statistically significant with $p = 0.008$.

3.2.8. Clinical recovery after 3 months

Table 3.5: Clinical recovery after 3 months

mRS	Control Group		Intervention Group		P Value
	n=45	%	n=45	%	
Good clinical recovery (mRS0-1)	13	28.89	22	48.89	0.012
Average disability (mRS2-3)	15	33.33	13	28.89	0.451
Severe disability (mRS4-5)	16	35.55	8	17.78	0.011
Fatality	1	2.22	2	4.44	0.315

Good clinical recovery after 3 months in control and intervention groups: difference was statistically significant with $p = 0.012$. Number of patients achieving average disability in the control and intervention groups: difference was not statistically significant with $p = 0.451$. Number of patients with severe disability in the control and intervention groups: difference was statistically significant with $p = 0.011$. There were 2.22% of patients dying within 3 months in the control group and 4.44% in the intervention group. This difference was not statistically significant with $p = 0.315$.

3.2.9. Complications related to treatment

3.2.9.1. Intracranial haemorrhage

Table 3.6: Intracranial haemorrhage

Intracranial haemorrhage	Control Group	Intervention Group	χ^2
	n=45	n=45	
Yes	5	7	0.384
No	40	38	

The rate of intracranial haemorrhage of two groups were not different with $\chi^2 = 0.384$. The rate of patients with asymptomatic intracranial haemorrhagic complication was 6.67% in the control group and 11.11% in the intervention group. Symptomatic intracranial haemorrhage complication in the two groups were the same at 4.44%.

3.2.9.2. Other clinical complications

Clinical complications found that the control group had 4.44% of patients with gross hemoglobinuria, the intervention group had 6.66% of patients. This complication was due to the fact that during the rtPA administration patients were placed urinary tube when the patient stimulated to lead to bleeding. However, the patients were immediately bladder-washed, so there was no danger to the patient. Subcutaneous haemorrhage and infusion site were 4.44% in the control group and 2.22% in the intervention group. These complications were due to patients after the completion of rtPA, the patients are excited, struggling. These in both groups were not dangerous to the patients.

3.3. Factors affecting patients outcome in intervention group

3.3.1. The predictive factors was associated with good outcomes after 3 months

Table 3.7: The predictive factors was associated with good outcomes after 3 months

Predictive factors		Block variable β	Odds ratio 95% confidence interval
Age	≤ 65	0.58367	2.521 (0.856 ÷ 10.320)
	> 65		
Gender	Femal	-1.20402	0.01862 (0.0052 ÷ 1.065)
	Male		
Astolic blood pressure	≤ 70	- 0.53890	0.1053 (0.024 ÷ 1.208)
	> 70		
Median NIHSS score	≤ 12	2.82492	10.620 (1.081 ÷ 54.128)
	> 12		
Pulsatility index	$\leq 1,1$	1.32445	3.981 (1.013 ÷ 18.367)
	$> 1,1$		
TIBI grade	≥ 4	2.96890	12.327 (1.561 ÷ 62.194)
	< 3		
Glucose (mmol/l)	≤ 8	1.32216	3.850 (0.879 ÷ 15.154)
	> 8		
Occlusion of MCA	M2	1.20012	3.880 (1.019 ÷ 18.282)
	M1		

These factors, when considered in a single relationship, had a good effect on the outcome after 3 months, statistically significant. However, in multivariate analysis, only NIHSS score, pulsatility index, TIBI grade and position of MCA occlusion influenced good outcome after 3 months of patients statistically significant. Other characteristics have an impact but are not statistically significant. Detail: Patients with the NIHSS score of 12 or less had a good outcome after 3 months better than 10 times than patients who had a NIHSS score over 12. Patients with a pulsatility index of 1.1 or less had a good outcome after 3 months, 4 times greater than those with a pulsatility index greater than 1.1. Patients fully recovered after 2 hours with TIBI 4-5, good outcome after 3 months is 12 times greater than TIBI from 3 or less. Position of MCA occlusion at the M2 site with good outcome after 3 months is 4 times higher than the occlusion in M1.

3.3.2. The predictive factors was associated with poor outcomes after 3 months

Table 3.8: The predictive factors was associated with poor outcomes after 3 months

Predictive factors	Block variable β	Odds ratio	95% confidence interval
Age	≥ 65	1.52175	4.234 (0.821 ÷ 10.234)
	< 65		
Gender	Female	1.92175	6.324 (0.986 ÷ 36.613)
	Male		
Time: onset to hospital (min)	≥ 100	2.43654	10.621 (1.603 ÷ 42.120)
	< 100		
Diastolic blood pressure	< 75	0.87257	2.090 (0.683 ÷ 7.109)
	≥ 75		
Glucose (mmol/l)	≥ 10	0.93645	2.001 (0.846 ÷ 8.892)
	> 10		
Median NIHSS score	≥ 15	2.87810	12.142 (2.219 ÷ 131.610)
	< 15		
Occlusion of MCA	M1	1.28799	4.305 (0.683 ÷ 38.290)
	M2		
Recanalization	No	1.87961	6.721 (1.129 ÷ 108.175)
	Yes		

The above factors, when considered in a single relationship, have a negative effect on the outcome after 3 months, which is statistically significant. However, in multivariate analysis, only onset time to hospital, NIHSS scores, and recanalization levels were associated with poor outcomes after 3 months, which is statistically significant, but other characteristics have an impact but not statistically significant. Detail: Patients with onset time to hospital for more than 100 minutes had a poorer outcome after 3 months, 10 times higher than patients with onset to hospital less than 100 minutes. Patients with the NIHSS scores more than 15 had a poorer outcome after 3 months, 12 times higher than patients with NIHSS scores less than 15. Patients who did not recirculate after 2 hours of intervention had a poor outcome after 3 months, 6 times higher than patients with recanalization.

Chapter 4 DISCUSSION

4.1. General characteristics of the two groups before intervention

We found that the general characteristics of the two groups before the intervention were not significantly different in characteristics such as age, onset time to intervention, capillary blood glucose, systolic blood pressure, diastole blood pressure, median NIHSS score, position of MCA occlusion, Depth of residual flow signals, TIBI grade, pulsatility index.

4.2. Treatment results

4.2.1. Change of NIHSS score at treatment time

Based on our results, after treatment with intravenous rtPA at 2 hours, the median NIHSS score of the patients was markedly reduced from 16 to 12 in the control group, intervention group decreased from 15 to 8. The NIHSS score decreased in the two groups with statistically significant differences with $p = 0.015$. According to Alexandrov, the median NIHSS score after two hours in the intervention group may be reduced from 21 to 6. According to this author, the NIHSS score fell above 10 or less than 3 for good recovery result. For the control group, our results were similar to that of Nakashima, with the mean NIHSS score dropping from 12 points to 9 points at 1 hour after low dose rtPA transmission (0.6 mg/kg). At 24 hours, NIHSS scores continued to decline, reflecting a good neurological recovery, however the rate of decline was different between the two groups. The intervention group had a median NIHSS score lower than the control group, statistically significant difference with $p = 0.032$.

4.2.2. Effect of recanalization at 2 hour through transcranial Doppler ultrasonography

Total recanalization at 2 hours, TIBI 4-5, our study results: intervention group was 33.33%, control group was 17.78%, difference was statistically significant with $p = 0.025$. Our results are similar to those of other authors in the world.

Table 4.1: Effect of complete recanalization at 2 hour transcranial Doppler ultrasonography

Authors	Complete recanalization (%)		P
	Control Group	Intervention Group	
Barlinn K et al	17.1	38.6	0,032
Alexandrov et al	18	46	<0,001
Alexandrov et al	12,7	38	
We	17,78	33,33	0,025

The percentage of patients with partial recanalization at the 2nd hour of the intervention group was 57.78%, the control group was 55.55%, the difference was not statistically significant with $p = 0.266$. The percentage of patients who did not have recanalization at the 2nd hour of the intervention group was 8.89%, the control group was 26.67%, the difference was statistically significant with $p = 0.003$. All 4 patients without recanalization in the intervention group were obstructed in M1, and 12 patients did not have recanalization in the control group with occlusion of M1 and M2. Patients without recanalization in both groups, we observed clinical progression in 24 hours, if any patients have progressed to malignant cerebral infarction, have surgery to open a half of skull, we are both preferably for the patient's family about the benefits and risks of the surgery. However, all of these patients had not undergone decompressive hemicraniectomy surgery because the patient's family disagreed or the patient was too old or due to the illness that caused surgery risks.

The study of Alexandrov and his colleagues in 60 patients with M1 or M2 occlusion treated intravenous rtPA infusion therapy in combination with transcranial Doppler ultrasonography. Results at 2nd hour showed that 30% patients had complete recanalization, 48% had partial recanalization, and 22% had no recanalization. According to Wunderlich and colleagues, complete and partial recanalization in patients with a middle cerebral artery occlusion after 24-hour fibrinolytic therapy improved the treatment outcome at 30 days.

4.2.3. Effective after 24 hours

Evaluation of treatment effect after 24 hours, we found that the good recovery results in the control group was 17.78%, the intervention group was 33.33%, the difference was statistically significant with $p = 0.025$. Comparison of this result with that of Alexandrov and his colleagues, the control group was 8%, the intervention group was 25% ($p = 0.02$), we found that the proportion of both our study groups was higher. The difference was due to differences in the incidence rates of MCA occlusion in the two studies. The partial recovery results after 24 hours in the control group were 35.55% and the intervention group was 48.89%, the difference was statistically significant with $p = 0.032$. Failed results after 24 hours in the control group was 46.67% and the intervention group was 17.78%, the difference was statistically significant with $p = 0.008$. A statistically significant difference in the treatment outcome of

the two groups in 24 hours reflected the role of ultrasound, which increased the effectiveness of rtPA after a 24-hour intervention.

4.2.4. Clinical recovery after 3 months

All patients in our study were followed after three months to assess nerve functional recovery. Good clinical outcome (mRS 0-1) at 3 months was 28.89% in the control group and 48.89% in the control group. This difference was statistically significant with $p = 0.012$. Number of patients achieving clinical outcome with average disability (mRS 2-3) in the control group was 33.33%, the intervention group was 28.89%, the difference was not statistically significant with $p = 0.451$. Number of patients with severe disability (mRS 4-5) in the control group was 35.55%, the intervention group was 17.78%, the difference was statistically significant with $p = 0.011$. One patient (2.22%) died within 3 months in the control group and 2 patients (4.44%) in the intervention group. This difference was not statistically significant with $p = 0.315$. In three deaths, two patients died of severe intracranial haemorrhagic complications (one patient each group) and one patient died of nosocomial pneumonia. The 3 patients also had M1 occlusion, no recanalization after intervention. Our results are comparable to those of other foreign authors.

Table 4.2. Clinical recovery after 3 months

Authors		mRS 0-1 (%)	mRS ≥ 2 (%)	Từ vong (%)
Alexandrov et al	Intervention	42	43	15
	Control	29	53	18
Skoloudik D et al	Intervention	48,6		
	Control	27		
We	Intervention	48,89	46,67	4,44
	Control	28,89	68,89	2,22

4.2.5. Complications related to treatment

Intracranial haemorrhage

In our study, 12 patients developed intracranial haemorrhage. The control group had 5 patients, the intervention group had 7 patients, there was no significant difference between the two groups. According to the classification of ECASS I, there were two patients with symptomatic intracranial haemorrhage in the control group: one with PH1, one with PH2, and three with asymptomatic intracranial haemorrhage. In the intervention group, two patients had symptomatic intracranial haemorrhage: 1 PH1, 1 PH2, and 5 patients with asymptomatic

intracranial haemorrhage. Patients with symptomatic intracranial haemorrhage developed symptoms after the end of the intervention, headache with nausea, increased blood pressure, and decreased consciousness. Patients with asymptomatic intracranial haemorrhage were detected by routine head CT after 24 hours interventions. Our findings on intracranial complications were similar to those of other authors.

Table 4.3. Symptomatic intracranial haemorrhage rates between studies

Authors	Symptomatic intracranial haemorrhage (%)	
	Control group	Intervention group
Barlinn K et al	4,6	4,9
Alexandrov et al	4,8	4,8
We	4,44	4,44

According to Molina's study in 32 patients with proximal middle cerebral arterial occlusion, patients who had asymptomatic intracranial haemorrhage after treating rtPA could improve well clinical function after three months.

Other clinical complications

Other clinical complications were seen in the control group of 4.44% of patients with gross hemoglobinuria, the intervention group had 6.66% of patients. This complication was due to the fact that during the rtPA administration patients were placed urinary tube when the patient stimulated to lead to bleeding. However, the patients were immediately bladder-washed, so there was no danger to the patients.

Subcutaneous haemorrhage and infusion site were 4.44% in the control group and 2.22% in the intervention group. These complications were due to patients after the completion of rtPA, the patients are excited, struggling. These in both groups were not dangerous to the patients. In addition, we did not find any other complications in the study patients.

4.3. Factors affecting patients outcome in intervention group

4.3.1. Analysis of factors that affected good outcomes after three months

Under age 65 was a factor that affected good outcomes of the patients, which was statistically significant. The results of our study were similar to that of Mishra and colleagues, when studying stroke, suggesting that age below 70 was a good prognostic factor for good outcomes in patients after 3 months (OR = 1.53). Ford and Chao also found that under 70 and especially under 60 years of age could have a positive effect on good outcomes of patients. Old age, small brain, thicker membrane of the

temporal bone, the fluid between the brain and bone thickening, all of which reduced the effect of ultrasonic waves.

Kent and colleagues conducted a meta analysis of three studies, NINDS, ATLANTIS, and ECASS II, concluding that female patients had better clinical outcomes after three months than those with male patients ($p = 0.04$). However, Arnold and his colleagues conducted a study that demonstrated no gender involvement in the level of nerve recovery after three months in patients receiving rtPA. In our study, women had a poor outcome after 3 months (OR = 0.04375). Women with temporal bones are thicker than men, perhaps this is the reason that affects the good outcome of the patient.

Diastolic blood pressure affected the patient's good outcome. We found that patients with diastolic blood pressure before intervention below 70 mmHg had an adverse effect on the patient's outcome, which may be explained by: cerebral perfusion pressure equal mean blood pressure minus intracranial pressure, whose diastolic blood pressure is directly proportional to mean blood pressure. Therefore, when diastolic pressure decreases, cerebral perfusion pressure decreases in patients with cerebral infarction.

NIHSS scores before intervention under 12 would have a good effect on the patient's outcomes which was statistically significant. Our results are similar to those of Mustanoja, when the NIHSS scores are below 12 and special the lower, good outcome was the better.

Pulsatility index, the normal value in the middle cerebral artery is less than 1.1. This increase reflects the increase in intracranial pressure. In our study, patients with a pre-intervention pulsatility index of 1.1 or less had a good outcome after 3 months.

TIBI score of 4-5 at 2nd hour after intervention had a good effect on good outcome after 3 months. This was the result of early complete recanalization of the MCA. According to Alexandrov and his colleagues, complete recanalization with TIBI 4-5 resulted in clinically outcomes after 3 months better than partial or no recanalization (RR = 1.9, CI 1.1-3.0).

Blood glucose levels above 8 mmol/l were also a factor that affected patient's good outcomes. The results of our study are similar to that of Kimura and colleagues, with venous glucose over 8 mmol/l, which affected the good outcome of patients after 3 months.

M2-occlusion patients had a good effect on clinical outcomes after 3 months, rather than M1 occlusion. The position of the M1 occlusion is deeper than that of the M2 occlusion, so the effect of ultrasonic waves could be reduced. In the study of fibrinolytic agents in patients with MCA occlusion, the authors found that patients with high NIHSS scores were more likely to be associated with M1 occlusion. The occlusion of M1 segment was also a factor that influenced the patient's good outcome when treating an intravenous Alteplase. Results of a study by Linfante and colleagues, and Thomalla and colleagues: Fibrinolytic treatment in patients with proximal middle cerebral arterial occlusion (M1) are associated with poorer outcomes.

We also evaluated the correlation of other factors such as onset time to admission, onset time to treatment, systolic blood pressure before intervention, blood cell tests, blood fat, whole coagulation before intervention, all were found to have no effect on good outcome after 3 months with statistically significant level.

These factors, when considered in a single connection, affected the good outcome after 3 months, statistically significant. However, in multivariate analysis, only NIHSS score, pulsatility index, TIBI score, and occlusion of MCA influenced good outcome after 3 months of patients with statistically significant level. Detail: Patients with the NIHSS score of 12 or less had a good outcome after 3 months better than 10 times than patients who had a NIHSS score over 12. Patients with a pulsation index of 1.1 or less had a good outcome after 3 months, 4 times greater than those with a pulsatility index greater than 1.1. Patients fully recovered after 2 hours with TIBI 4-5, good outcome after 3 months is 12 times greater than TIBI from 3 or less. Position of MCA occlusion at the M2 site with good outcome after 3 months is 4 times higher than the occlusion in M.

4.3.2. Analysis of factors that affected poor outcomes after three months

Patient's age is an influential factor; patients over 65 years of age have a poor outcome. The results of our study are similar to those of Pundik and colleagues, Mishra and colleagues, and Ford and colleagues in their study of thrombolysis in stroke patients.

Women affect the patient's poor outcome. According to Jaramillo and colleagues, when the study of occlusion of proximal middle cerebral artery evolved into malignancy, the authors noted that women account for a much higher proportion than men. Transcranial Doppler was affected when the temporal bones were thick, it had been confirmed that the temporal bone of the female was thicker than that of the male.

The time from onset to admission was also a factor that affected the patient's poor outcome after three months. We found that patients who were hospitalized for more than 100 minutes often had a worse outcome. Our results were similar to those reported by Saver and colleagues and Kimura and colleagues.

Diastolic blood pressure below 75 mm Hg was also a factor that affected the patient's poor outcome. This was probably related to perfusion after a cerebral infarction, low blood pressure could not open circulatory collaterals for blood flow to the ischemic region.

Venous glucose levels above 10 mmol/l was also a factor that affected the patient's poor outcome. The results of our study are similar to that reported by Kimura and colleagues, when increased blood glucose levels that could cause the expanded volume of infarcts. It meant that increased the poor outcome of patients after three months.

A NIHSS score above 15 before intervention was a factor that affected bad outcomes after three months. The results of our study are similar to those of Silva and colleagues: Patients with high NIHSS scores were often associated with M1 occlusion. Thus, the treatment of fibrinolytic drugs in these patients usually resulted in poorer outcomes than patients with low NIHSS scores.

The occlusion of the M1 segment was also a factor that affected the patient's poor outcome when intervention. Our data was similar to that reported by Linfante and Thomalla: Fibrinolytic therapy in patients with occlusion of proximal middle cerebral artery (M1) often had poor outcomes compared with M2-occlusion.

The non-recanalization after intervention had resulted in poor outcomes after three months. We found that patients absolutely not recanalization (TIBI 0-1) had a poor outcomes after 3 months, 12.923 times higher than patients with recanalization.

Evaluation of other factors such as the onset time to treatment, systolic blood pressure before intervention, blood cell tests, blood fat, whole coagulation, all were found to have no effect on good outcome after 3 months with statistically significant level.

These factors, when considered in a single connection, affected the poor outcome after 3 months, statistically significant. However, in multivariate analysis, only onset time to hospital, NIHSS scores, and recanalization levels were associated with poor outcome after 3 months with statistically significant level. Detail: Patients with onset time to hospital for more than 100 minutes had a poorer outcome after 3 months, 10 times higher than patients with onset to hospital less than 100 minutes. Patients with the NIHSS scores more than 15 had a poorer outcome after 3 months, 12 times higher than patients with NIHSS scores less than 15. Patients who did not recirculate after 2 hours of intervention had a poor outcome after 3 months, 6 times higher than patients with recanalization.

CONCLUSION

The study concludes with some conclusions as follows:

1. Evaluation of treatment effect

1.1. Clinical outcomes after 2 hours.

Rate of recanalization.

The percentage of patients with complete recanalization of the intervention group (33.33%) was higher than the control group (17.78%) with $p = 0.025$. The rate of patients without recanalization (8.89%) was lower than control (26.67%) with $p = 0.003$.

Improvement of NIHSS score.

The median NIHSS score was reduced from 15 to 8 at 2 hours, the difference between the intervention and the control group was statistically significant with $p = 0.015$.

1.2. Clinical outcomes after 24 hours.

The good outcomes of treatment in the intervention group (33.33%) were higher than control group (17.78%) with $p = 0.025$. Results of partial recovery in the intervention group (48.89%) were higher than control group (35.55%) with $p = 0.032$. Failure of treatment in the intervention group (17.78%) were lower than control group (46.67%) with $p = 0.008$.

1.3. Clinical outcomes after 3 months.

Good clinical outcome (mRS 0-1) of the intervention group was 48.89% higher than the control group, 28.89%, difference was statistically significant with $p = 0.012$. The number of patients achieving severe disability (mRS 4-5) in the intervention group was 17.78% lower than the control group, 35.55%, the difference was statistically significant with $p = 0.011$. There were 4.44% of patients dying within 3 months in the intervention group and 2.22% in the control group. This difference was not statistically significant with $p = 0.315$.

1.4. Complications related to treatment.

Complications of intracranial haemorrhage in the two groups were not statistically significant ($\chi^2 = 0.384$). Symptomatic intracranial haemorrhage in both groups was 4.44%. Gross hemoglobinuria: control group was 4.44% of patients, 6.66% of patients were in intervention group. Subcutaneous haemorrhage and infusion site were 4.44% in the control group and 2.22% in the intervention group. No other complications were observed.

2. Some factors affect the patient's outcome in the intervention group after 3 months.

2.1. Effect on good outcomes after 3 months.

At NIHSS of 12 or less, patients with good outcome after 3 months were 10 times greater than patients with NIHSS greater than 12. Patients with a pulse index of 1.1 or less had a good prognosis at 3 months, 4 times greater than those with a pulse index greater than 1.1. Patients fully recovered after 2 hours with TIBI 4-5, good prognosis after 3 months is 12 times greater than TIBI 3 or below. Acute middle cerebral artery occlusion at M2 segment had a good prognosis at 3 months, 4 times greater than M1 occlusion.

2.2. Effect on poor outcomes after 3 months.

Patients with onset time to hospitalization for more than 100 minutes had poor outcomes after 3 months, 10 times higher than patients with the period of time less than 100 minutes. Patient's NIHSS greater than 15 in hospital, the outcome was not good in 3 months, 12 times higher than in patients with NIHSS less than 15. Patients who had not recanalization after 2 hours of intervention had a poor outcome after 3 months, 6 times more than patients with recanalization.